

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

DELIBERAZIONE N. 749 del 04 DIC. 2019

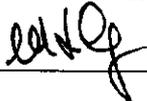
Oggetto: Autorizzazione conduzione studio clinico XL 184-311 e stipula convenzione con Pharmaceutical Research AssociatesItaly S.r.l. - Sperimentatore: dott.ssa Gabriella Pellegriti.

Proposta N° 048 del 26/09/2019

STRUTTURA PROPONENTE

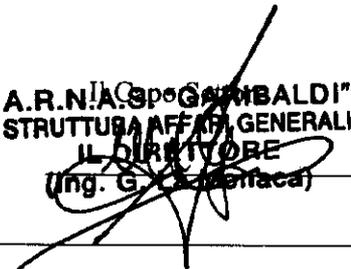
Settore Affari Generali

L'istruttore



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

A.R.N.I.A. SpA "GARIBALDI"
STRUTTURA AFFARI GENERALI
IL DIRETTORE
(Ing. G. Caponaca)



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

con l'assistenza del Segretario, dott. _____ ha adottato la seguente deliberazione
DOCT. FRANCESCO GIOVANNI MARANOLA

Il Responsabile del Settore Affari Generali

Premesso:

che la Pharmaceutical Research AssociatesItaly S.r.l., che agisce come rappresentante autorizzato di Exelixis Inc "Promotore", in qualità di organizzazione di ricerca a contratto (CRO) con istanza del 18/02/2019 ha chiesto il rilascio dell'autorizzazione alla conduzione, presso l'U.O.C. di Endocrinologia del P.O. Garibaldi Nesima sotto la diretta responsabilità della prof.ssa Gabriella Pellegriti, di una sperimentazione clinica di Fase 3 "Protocollo n. XL184-311 Codice EudraCT 2018-001771-21;

che il Comitato Etico Catania2, nella seduta del 25/06/2019 verbale n.59/2019/CECT2, ai sensi della normativa vigente in materia, sentiti il relatore e gli esperti di pertinenza ha espresso all'unanimità Parere Favorevole alla conduzione dello studio in argomento;

che lo studio sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell'A.R.N.A.S. Garibaldi potrà essere operato solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia;

che la Pharmaceutical Research AssociatesItaly S.r.l. ha inviato con nota del 16/09/2019, registrata al protocollo generale in data 18/09/2019 al nr.0015711, tre originali della convenzione da sottoscrivere in cui è previsto, tra l'altro, :

- l'arruolamento di 5 pazienti entro agosto 2020 (data stimata), la data di termine della sperimentazione è prevista indicativamente entro Agosto 2022.
- un compenso per paziente completato e valutabile di € 12.933,00 + IVA se dovuta per la fase standard e €12.145,00 + IVA se dovuta per la fase crossover oltre eventuali costi aggiuntivi così come descritti all'art.4 della convenzione;
- la fornitura a propria cura e spese, all'Azienda, tramite la Farmacia Ospedaliera (ai sensi dell'art. 20, c. 2, D.Lgs. 211/03 e succ. modd.) dei prodotti sperimentali (IMP e PeIMP) come previsto dal protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007, ovvero Cabozantinib (XL184) e Placebo, nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal protocollo e dalla normativa applicabile. La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione del prodotto da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo sperimentatore responsabile che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario;
- la corresponsione di una quota fissa forfetaria per spese generali aziendali e attività amministrativa, giusta Regolamento organizzativo approvato con delibera n.1140 del 28/12/2012 che verserà, mediante bonifico bancario, al perfezionamento dell'accordo (art. 4 lettera b) a fronte di emissione fattura;

Considerato per quanto concerne la parte economica, che la ripartizione delle somme versate dalla CRO sarà effettuata come segue:

- 30% da incamerare nel Bilancio dell'Azienda;
- 65% per lo Sperimentatore;
- 05% per la Farmacia;

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 della sperimentazione clinica di Fase 3 "Protocollo n. XL184-311 Codice EudraCT 2018-001771-21 presso l'U.O.C. di Endocrinologia del P.O. Garibaldi Nesima, sotto la diretta responsabilità della prof.ssa Gabriella Pellegriti prendendo atto del parere favorevole espresso all'unanimità in data 25/06/2019 dal Comitato Etico Catania2 giusta verbale N.59/2019/CECT2.
- Autorizzare la stipula della relativa convenzione con la Pharmaceutical Research AssociatesItaly S.r.l., che agisce come rappresentante autorizzato di Exelixis, Inc in qualità di organizzazione di ricerca a contratto (CRO), secondo il testo allegato al presente atto quale parte integrante e procedere alla sottoscrizione degli esemplari originali.
- Dare mandato al Settore Economico Finanziario e Patrimoniale di emettere fattura relativamente alle spese generali aziendali.

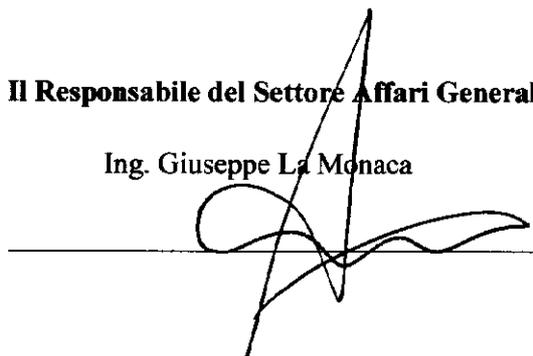
Provvedere al pagamento dei compensi agli aventi diritto allorché saranno introitate le somme convenute tale titolo e previa dichiarazione con la quale lo sperimentatore attesti che l'attività di cui trattasi non ha comportato costi aggiuntivi a carico dell'Azienda come segue:

- 30% da incamerare nel Bilancio dell'Azienda;
- 65% per lo Sperimentatore;
- 05% per la Farmacia;
- Trasmettere una copia del presente atto in uno alla convenzione debitamente sottoscritta alla Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l., 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, state 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)
Verbale del Comitato Etico Catania2 (Nota prot. n. 340 del 23/07/2019)

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 della sperimentazione clinica di Fase 3 "Protocollo n. XL184-311 Codice EudraCT 2018-001771-21" presso l'U.O.C. di Endocrinologia del P.O. Garibaldi Nesima, sotto la diretta responsabilità della prof.ssa Gabriella Pellegriti prendendo atto del parere favorevole espresso all'unanimità in data 25/06/2019 dal Comitato Etico Catania2 giusta verbale N.59/2019/CECT2.
- Autorizzare la stipula della relativa convenzione con la Pharmaceutical Research AssociatesItaly S.r.l., che agisce come rappresentante autorizzato di Exelixis, Inc secondo il testo allegato al presente atto quale parte integrante e procedere alla sottoscrizione degli esemplari originali.
- Dare mandato al Settore Economico Finanziario e Patrimoniale di emettere fattura relativamente alle spese generali aziendali.
- Provvedere al pagamento dei compensi agli aventi diritto allorché saranno introitate le somme convenute 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 come segue:
 - 30% da incamerare nel Bilancio dell'Azienda;
 - 65% per lo Sperimentatore;
 - 05% per la Farmacia;
- Trasmettere una copia del presente atto in uno alla convenzione debitamente sottoscritta alla Società Novo Nordisk 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, state i termini di definizione delle procedure ai sensi del D.A. 16 luglio 2013.

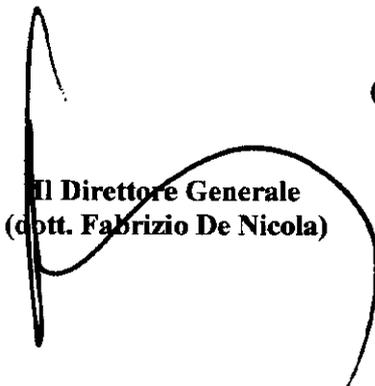
Il Direttore Amministrativo
(dott. Giovanni Annino)



Il Direttore Sanitario
(dr. Giuseppe Giammanco)

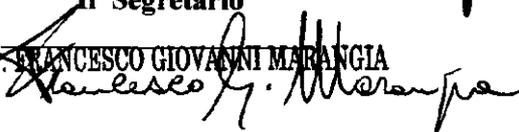


Il Direttore Generale
(dott. Fabrizio De Nicola)



Il Segretario

DOTT. FRANCESCO GIOVANNI MARANGIA



Copia della presente deliberazione è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda il giorno

_____ e ritirata il 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

CONVENZIONE TRA

ARNAS Garibaldi "Azienda di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione"(di seguito per brevità "**Azienda**") con sede in Catania, Piazza Santa Maria di Gesù, 5, 95123, C.F./P.I. 04721270876, nella persona del Direttore Generale Dott. Fabrizio De Nicola

E

Exelixis, Inc. con sede legale in at 1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, California 94502, Stati Uniti (il "**Promotore**").

Concernente condizioni e modalità per l'esecuzione della sperimentazione clinica "Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di cabozantinib (XL184) in soggetti con carcinoma tiroideo differenziato refrattario allo iodio radioattivo che hanno manifestato una progressione a seguito di una precedente terapia VEGFR-targetizzata" presso la U.O.C. Endocrinologia

Premesso:

- che con istanza in data 18 Febbraio 2019 Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l., con sede legale in via Borgogna 8, 20122 Milano, Italia, in qualità di organizzazione di ricerca a contratto del Promotore per la Sperimentazione, definita di seguito ("**CRO**"), ha richiesto la pertinente autorizzazione ad effettuare la Sperimentazione clinica di Fase 3 "Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di cabozantinib (XL184) in soggetti con carcinoma tiroideo differenziato refrattario allo iodio radioattivo che hanno manifestato una progressione a seguito di una precedente terapia VEGFR-targetizzata" Protocollo n. XL184-311 Codice EudraCT 2018-001771-21 (di seguito la "**Sperimentazione**")

- che il competente Comitato Etico CATANIA 2 ha espresso il proprio parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione, in conformità al D.Lgs n. 211 del 24.06.2003, e alle altre norme vigenti in materia, nella seduta del 25/06/2019 con verbale n° 59/2019/CECT2;

AGREEMENT BETWEEN

ARNAS Garibaldi "Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione" (hereinafter referred to as the "**Institution**") with its registered office in Catania, Piazza Santa Maria di Gesù, 5, 95123, Tax Code/VAT No. 04721270876, in the person of its General Director Dr. Fabrizio De Nicola

AND

Exelixis, Inc. with its registered office at 1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, California 94502, United States (the "**Sponsor**").

Concerning the terms and conditions for the conduct of the clinical trial "Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed after Prior VEGFR-Targeted Therapy" at U.O.C. Endocrinologia [C.O.U. Endocrinology]

Whereas:

- with an application dated 18 FEB 2019 the company Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l., with its registered office in via Borgogna 8 20122 Milan, Italy, as Sponsor's contract research organization for the Trial, defined below ("**CRO**"), requested the relevant authorisation to carry out the Phase 3 Clinical Trial "Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed after Prior VEGFR-Targeted Therapy" Protocol No. XL184-311, EudraCT code 2018-001771-21 (hereinafter referred to as the "**Trial**")

- the competent Ethics Committee CATANIA 2 issued its favourable opinion for the granting of authorisation, in compliance with Legislative Decree No. 211 of 24/06/2003 and the other legal provisions in force in this field, in its meeting of 25 JUN 2019 as set out in Minutes No.59/2019/CECT2;

<p>- che la Sperimentazione potrà essere avviata solo qualora la Autorità Competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;</p> <p>- che la sperimentazione clinica sui pazienti nell'ambito di tutte le strutture dell'Azienda potrà essere operata solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, dalle norme di "Good Clinical Practice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia.</p> <p style="text-align: center;">SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE</p>	<p>- the Trial may be commenced only if the Competent Authority has not, within the time limits prescribed by law, communicated reasoned objections;</p> <p>- clinical trials on patients in any of the facilities of the Institution may only be carried out in full compliance with human dignity and fundamental human rights as laid down by the "Declaration of Helsinki" and any subsequent amendments, the standards of "Good Clinical Practice" (GCP) issued by the European Community (as transposed by the Italian Government and in accordance with the Guidelines issued by these bodies), implementing furthermore the provisions of the Convention of the Council of Europe for the protection of human rights and human dignity in the application of biology and medicine entered into in Oviedo on 4 April 1997 and, finally, in accordance with the provisions of the Italian medical deontology codes for the healthcare professions and the Regulations in force in this field.</p> <p style="text-align: center;">THE FOLLOWING IS AGREED AND SPECIFIED</p>
<p style="text-align: center;">ART. 1 - <u>Premesse</u></p> <p>Le premesse e gli eventuali allegati costituiscono parte integrante del presente contratto.</p>	<p style="text-align: center;">ARTICLE 1 - <u>Preamble</u></p> <p>The preamble and any appendices constitute an integral part of the present agreement.</p>
<p style="text-align: center;">ART. 2 - <u>Referenti della sperimentazione</u></p> <p>L'Azienda nomina quale Responsabile della Sperimentazione richiamata in premessa, a seguito di formale accettazione, la Dott.ssa Gabriella Pellegriti in servizio presso la U.O.C. Endocrinologia, in qualità di Sperimentatore Principale ("Sperimentatore").</p> <p>Il referente tecnico scientifico della Sperimentazione per conto del Promotore sarà il Dr. Christian Scheffold il quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire la Sperimentazione nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.</p> <p>L'Azienda accetta le visite di monitoraggio che verranno eseguite presso la U.O.C. Endocrinologia da parte del personale della CRO, del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.</p>	<p style="text-align: center;">ARTICLE 2 - <u>Reference Persons for the Trial</u></p> <p>The Institution appoints as Head of the Trial referred to in the preamble, following his/her formal acceptance, Dr. Gabriella Pellegriti, in service at the U.O.C. Endocrinologia, in the capacity of Principal Investigator ("Investigator").</p> <p>The technical-scientific reference person for the Trial on behalf of the Sponsor will be Dr Christian Scheffold who may appoint a project head and have contact with the healthcare professionals responsible for planning and implementing the Trial in compliance with the regulations referred to in the preamble.</p> <p>The Institution accepts the monitoring visits which will be carried out at the U.O.C. Endocrinologia by the staff of the CRO or Sponsor or a third-party company commissioned by the Sponsor in order to verify the correct progress of the Trial.</p>

<p>L'Azienda altresì accetta le eventuali visite di audit che verranno eseguite presso la U.O.C. Endocrinologia, da parte del personale della CRO, del Promotore o di società terza incaricata dal Promotore, al fine di verificare il corretto andamento della Sperimentazione.</p>	<p>The Institution also accepts any audit visits which will be carried out at the U.O.C. Endocrinologia by the staff of the CRO or Sponsor or a third-party company commissioned by the Sponsor in order to verify the correct progress of the Trial.</p>
<p>ART. 3 – <u>Inizio Sperimentazione e numero pazienti</u></p>	<p>ARTICLE 3 – <u>Beginning of Trial and Number of Patients</u></p>
<p>La Sperimentazione avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.</p>	<p>The Trial will commence after the necessary authorisations pursuant to the legal provisions in force and to internal regulations have been obtained.</p>
<p>Presso il Azienda sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa 5 pazienti entro Agosto 2020 (data stimata non vincolante). Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti nel mondo, sarà di n. circa di 300 pazienti.</p>	<p>Approximately 5 patients will be enrolled at the investigational site of the Institution by August 2020 (estimated date, non-binding). The overall maximum number of patients, between all sites participating world-wide, will be approximately 300.</p>
<p>Essendo una Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo, il numero di pazienti per l'Azienda può variare, in più o in meno, in funzione della capacità d'arruolamento di ciascuno.</p>	<p>As this is a multi-site Trial with competitive enrolment, the number of patients per site may vary, upwards or downwards, in accordance with the enrolment capacity of each site.</p>
<p>Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di pazienti da arruolare presso l'Azienda dovrà essere preventivamente concordato per iscritto tra lo Sperimentatore ed il Promotore. Lo Sperimentatore ha la responsabilità della notifica dell'ampliamento al Comitato Etico. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo alla presente Convenzione; le condizioni economiche per paziente pattuite nella stessa si applicheranno a tutti i pazienti aggiuntivi.</p>	<p>The Parties acknowledge that any increase in the number of patients to be enrolled at the site of the Institution must be agreed upon beforehand in writing by the Investigator and the Sponsor. The Investigator is responsible for notifying the increase to the Ethics Committee. It is understood that an increase in the number of cases taking place in accordance with the aforesaid conditions does not require the signing of a supplementary addendum to the present Agreement; the per-patient financial conditions agreed upon herein shall apply to all additional patients.</p>
<p>Il Promotore comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto a livello internazionale o per scadenza dei tempi previsti, e lo Sperimentatore sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.</p>	<p>The Sponsor shall inform the Investigator in writing and in a timely manner of the date of closing of enrolments, whether because the overall number of patients required at the international level has been reached or because the time period provided for has expired, and the Investigator will then be obliged to carry out the Trial only on such patients as have already been enrolled on the date this information was communicated.</p>
<p>Il Promotore non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i pazienti arruolati dallo Sperimentatore, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva</p>	<p>The Sponsor shall have no liability and will allow no compensation for patients enrolled by the Investigator, on his/its own initiative, over and above the maximum number agreed upon or on a date subsequent to that on which the information</p>

<p>a quella della comunicazione di interruzione dell'arruolamento.</p>	<p>concerning the discontinuation of enrolment was communicated.</p>
<p>ART. 4 - <u>Obblighzioni delle parti</u></p>	<p>ARTICLE 4 - <u>Obligations of the parties</u></p>
<p>4.1 Il Promotore si impegna:</p>	<p>4.1 The Sponsor undertakes:</p>
<p>a) a fornire a propria cura e spese, all'Azienda, tramite la Farmacia Ospedaliera (ai sensi dell'art. 20, c. 2, D.Lgs. 211/03 e succ. modd.) i prodotti sperimentali (IMP e PeIMP) come previsto dal protocollo e in accordo alla definizione del DM 21 dicembre 2007, ovvero Cabozantinib (XL184) e Placebo, nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, il riferimento del protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome del responsabile della sperimentazione. La Farmacia dell'Azienda assicura l'idonea conservazione del prodotto da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo Sperimentatore che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato.</p>	<p>a) under its own responsibility and at its own expense, to provide the Institution, through the Hospital Pharmacy (pursuant to Article 20, Paragraph 2, Legislative Decree No. 211/03 and subsequent amendments) with the investigational products (IMP and PeIMP) as provided for by the Protocol and in accordance with the definition of the Ministerial Decree of 21 December 2007, namely Cabozantinib(XL184)and Placebo, in the quantities and according to the arrangements necessary for carrying out the Trial, packaged and labelled as described in the Protocol and in accordance with the applicable legal provisions. The products must be accompanied by a regular transport document, giving the description of the products, quantities, preparation batch, expiry date, trial protocol reference, department for which they are intended and the name of the person responsible for the trial. The Pharmacy of the Institution will ensure that the investigational product is stored appropriately, taking all necessary measures in this regard, until it is distributed to the Investigator, who will then be the responsible consignee. The consignee will keep a specific, constantly updated, in-out register.</p>
<p>L'Azienda utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dal Promotore solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione.</p>	<p>The Institution will use the investigational products supplied by the Sponsor solely and exclusively for the purposes of the Trial.</p>
<p>Il Promotore provvederà altresì al ritiro del farmaco sperimentale non usato, parzialmente usato o scaduto durante lo svolgimento della Sperimentazione.</p>	<p>The Sponsor will also remove unused, partially used or expired medicinal products,during the implementation of the Trial.</p>
<p>Per l'esecuzione della Sperimentazione, il Promotore si impegna inoltre a fornire gratuitamente le schede raccolta dati (se in forma cartacea) ed altro materiale eventualmente previsto dalla Sperimentazione o comunque necessario allo svolgimento della stessa.</p>	<p>Forthe implementation of the Trial, the Sponsor furthermore undertakes to provide, free of charge, the case report forms (if in hard copy format) and any other materials specified for the Trial or in any case necessary for its conduct.</p>
<p>b) A corrispondere all'Azienda quanto segue:</p>	<p>b) To pay the Institution the following:</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Oneri fissi per costi del Comitato Etico per la sottomissione dello studio: secondo quanto stabilito con D.A. n. 30 del 17 gennaio 2014 - GURS n. 5 del 31 gennaio 2014. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fixed charges for Ethics Committee expenses for the submission of the study: in accordance with the provisions of Council Decree No. 30 of 17 January 2014 – GURS [Official Gazette of the Sicily Region] No.5

<ul style="list-style-type: none"> • Quota fissa forfettaria pari ad €1.000,00 + IVA (se dovuta) per spese generali aziendali e attività amministrative alla sottoscrizione della presente convenzione <p>Eventuali emendamenti saranno fatturati in base alla tariffa vigente al momento della loro sottomissione.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata/trasmessa (in formato elettronico) la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dal Promotore, gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il Compenso massimo a paziente completato e valutabile sarà di € 12.933,00+ IVA se dovuta per la fase standard e €12.145,00 + IVA se dovuta per la fase crossover. • Tali importi includono i costi di eventuali esami e/o procedure esplicitamente previsti nel Protocollo. <p>Il Promotore provvederà, comunque, a rimborsare all'Azienda tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla Sperimentazione stessa. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario dell'Azienda siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore (fermo restando l'anonimato del paziente).</p> <p>Non vi sarà compenso, ad eccezione degli oneri fissi del Comitato Etico, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del protocollo.</p> <p>Gli importi per visita/paziente del presente articolo, saranno corrisposti all'Azienda a fronte di</p>	<p>of 31 January 2014.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fixed lump sum of €1,000.00 + VAT (if applicable) for general institutional expenses and administrative activities at Agreement's signature. <p>Any amendments will be invoiced on the basis of the rates in force at the time of their submission.</p> <ul style="list-style-type: none"> • To cover the costs arising out of and/or generated by the Trial, for each eligible and assessable patient included and treated in accordance with the Protocol for whom the corresponding completed CRF ("Case Report Form") considered valid by the Sponsor has been delivered/transmitted (in electronic format), the amounts given below, on the basis of the activities carried out (amounts in euro, VAT excluded). The Maximum Payment per completed and assessable patient will be €12,933.00 + VAT if applicable for standard phase and €12,145.00 + VAT if applicable for crossover phase. • These amounts include the costs of any examinations and/or procedures explicitly provided for in the Protocol. <p>The Sponsor will in any case refund to the Institution all the additional costs arising from medical/diagnostic activities not provided for in the Protocol or in subsequent amendments thereto, and not already covered by the payments listed above, if such activities should become indispensable following a deterioration in the clinical state of the patient caused by the Trial. The reimbursement will be made only on condition that such activities and the corresponding costs, as per the schedule of rates of the Institution, have been communicated in due time, justified and documented in writing, to the Sponsor (without prejudice to the anonymity of the patient).</p> <p>There will be no payment, with the exception of the fixed fees of the Ethics Committee, in the event of breach of the inclusion criteria and, whatever the case, in the event of the incorrect or incomplete observance of the protocol.</p> <p>The amounts per visit/patient defined in the present article shall be paid to the Institution on the issuing of a regular invoice by the latter, on the</p>
--	---

<p>emissione di regolare fattura da parte della stessa, sulla base di rendiconto presentato dal Promotore da inviare ai seguenti indirizzi:</p> <p>Arnas Garibaldi Piazza Santa Maria di Gesù, 5 – 95123 Catania</p> <p>Il Promotore provvederà a saldare la fattura emessa dall'Azienda entro 90 giorni dalla data della fattura, mediante bonifico bancario sui seguenti riferimenti specificati nell'Allegato A ("Piano dei pagamenti") della Convenzione:</p> <p>4.2 L'Azienda e lo Sperimentatore s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico. L'Azienda, lo Sperimentatore e il personale della Sperimentazione condurranno la Sperimentazione in accordo al Protocollo, a questa Convenzione e a tutte le leggi applicabili. Lo Sperimentatore inoltre, terrà informato il Promotore e il Comitato Etico sull'andamento della Sperimentazione e sarà tenuto a comunicare l'eventuale verificarsi, nel corso della Sperimentazione, di eventi avversi e reazioni avverse serie in accordo al D.Lgs 211/2003, art. 16 e 17. La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata per il periodo previsto dalla normativa vigente. Il Promotore ha l'obbligo di comunicare all'Azienda il termine dell'obbligo della conservazione.</p>	<p>basis of the statement presented by the Sponsor, to be sent to the following addresses:</p> <p>Arnas Garibaldi Piazza Santa Maria di Gesù, 5 – 95123 Catania</p> <p>The Sponsor shall settle the invoice issued by the Institution within 90 days of the invoice date, by bank transfer to the account, specified in Appendix A ("Payment schedule") to this Agreement.</p> <p>4.2 The Institution and the Investigator undertake to observe all instructions, directives and recommendations specified in the Ethics Committee's opinion. The Institution, Investigator, and Trial staff will conduct the Trial in accordance with the Protocol, this Agreement, and all applicable laws. The Investigator will furthermore keep the Sponsor and the Ethics Committee informed of the progress of the Trial and will be obliged to notify them of any occurrence, in the course of the Trial, of adverse events or serious side effects in accordance with Legislative Decree No. 211/2003, Articles 16 and 17. The documentation pertaining to the Trial remaining in the Institution's possession must be retained for the period required by the legal provisions in force. The Sponsor must notify the Institution of the end of the archiving obligation.</p>
<p><u>ART. 5 - Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei pazienti</u></p> <p>Ai sensi e a tutti gli effetti del D.Lgs 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali", nonché della Deliberazione del Garante (Del. 52 del 24/7/2008) l'Azienda e il Promotore sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, Titolari autonomi delle operazioni di trattamento di dati correlate all'effettuazione della Sperimentazione oggetto della presente Convenzione.</p> <p>Responsabile del trattamento dei dati dei quali l'Azienda è Titolare è il Responsabile della Sperimentazione o Sperimentatore di cui al precedente art. 2.</p> <p>Lo Sperimentatore, prima di iniziare la Sperimentazione, deve acquisire dal paziente il prescritto documento di consenso informato scritto, nella versione approvata dal Promotore e</p>	<p><u>ARTICLE 5 – Responsibilities regarding the processing of the patients' personal data</u></p> <p>Pursuant to and in accordance with Legislative Decree No. 196/2003 "Code regarding the protection of personal data" and the Decision of the Personal Data Protection Authority (Decision 52 of 24/7/2008), the Institution and the Sponsor are, each in the area of its own competence, autonomous Controllers of data processing operations connected with the implementation of the Trial which is the subject of the present Agreement.</p> <p>The Processor of the data for which the Institution is the Controller is the Head of the Trial or Investigator as described in Article 2 above.</p> <p>The Investigator, before initiating the Trial, must obtain from the patient the prescribed written informed consent document, in a form approved by the Sponsor and the ethics committee, which must</p>



<p>dal Comitato Etico, che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D. Lgs 196/03. L'Azienda sarà responsabile della conservazione di tale documento.</p>	<p>be also provided pursuant to and in accordance with Legislative Decree No. 196/03. The Institution will be responsible for the retaining of this document.</p>
<p>La CRO è stata nominata dal Promotore responsabile del trattamento (“Responsabile”) per lo svolgimento di tutte le attività di trattamento dei dati relativi allo svolgimento della Sperimentazione, comprese le attività di monitoraggio, accesso alla documentazione della Sperimentazione e comunicazione di dati in ottemperanza alla normativa applicabile, comprese le comunicazioni alle competenti autorità ed enti regolatori nazionali ed eventualmente esteri.</p>	<p>The CRO has been appointed by the Sponsor to be responsible for all processing activities (“Processor”) carried out with regard to the implementation of the Trial, including monitoring activities, access to Trial documentation and communication of data in compliance with the applicable regulations, including communications to the competent authorities and the national and possibly foreign regulatory bodies.</p>
<p>ART. 6 - <u>Dati personali delle Parti</u></p>	<p>ARTICLE 6 – <u>Personal Data of the Parties</u></p>
<p>Le Parti prendono atto che il Decreto Legge n.201 del 6/12/2011 convertito con modificazioni dalla Legge 22/12/2011 n.214, all’art. 40, riformula le definizioni di “dato personale” e di “interessato” contenute nel Codice Privacy stabilendo che non sono dati personali quelli di “persone giuridiche, enti ed associazioni” e che questi ultimi non vanno considerati quali “interessati” ai fini dell’applicazione del Codice.</p>	<p>The Parties acknowledge that Decree Law No. 201 of 6/12/2011, converted with amendments by Act No. 214 of 22/12/2011, in Article 40 thereof, reformulates the definitions of “personal data” and “data subject” contained in the Privacy Code, establishing that the data of “companies, entities and associations” are not personal data and that the said parties may not be considered “data subjects” in the application of the Code.</p>
<p>ART. 7 – <u>Segretezza, Politica di pubblicazione dei dati, Proprietà dei dati e dei Risultati</u></p>	<p>ARTICLE 7 – <u>Confidentiality, Data publication policy, Ownership of the data and results</u></p>
<p>Salvo quanto disposto da presente articolo 7, l’Azienda, anche ai sensi degli artt. 1.16 e 1.21 delle GCP recepite con DM 15.07.1997, s’impegna a mantenere segreti tutti i dati, le notizie e le informazioni fornite dal Promotore per l’esecuzione della Sperimentazione e a non rivelare a chicchessia, se non previo consenso scritto del Promotore, impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli da quello inerente alla Sperimentazione.</p>	<p>Unless as provided for in the present Article 7, the Institution, also pursuant to Articles 1.16 and 1.21 of GCP transposed in the Ministerial Decree of 15/07/1997, undertakes to maintain the confidentiality of all data, intelligence and information provided by the Sponsor for the execution of the Trial and not to disclose these to anyone, unless with the prior written consent of the Sponsor, also undertaking to ensure that the said items are not used for any purpose other than that which concerns the Trial.</p>
<p>L’Azienda s’impegna altresì ad estendere tale obbligo agli sperimentatori e a qualunque altra persona che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di dati, notizie e informazioni.</p>	<p>The Institution furthermore undertakes to extend this obligation to the Investigators and to any other person who, for whatever reason, should come to have cognizance of these data, or this intelligence or information.</p>
<p>Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle informazioni:</p>	<p>Without prejudice to the above, the information may be disclosed:</p>
<ul style="list-style-type: none"> - ai componenti del Comitato Etico; - alle Autorità Regolatorie; - qualora le informazioni debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione 	<ul style="list-style-type: none"> - to the Ethics Committee members; - to the regulatory authorities; - if the information must be made public pursuant to a binding legal provision or by



normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purchè l'Azienda ne dia tempestivamente comunicazione al Promotore.

Poiché il fine ultimo della Sperimentazione è il miglioramento delle conoscenze sulla patologia, sul principio attivo sperimentale nonchè sul rapporto rischio-beneficio per il paziente, le Parti concordano sulla necessità di garantire la più ampia diffusione e divulgazione dei risultati in modo coerente e responsabile.

Il Promotore, anche ai sensi della Circolare del Ministero Salute n.6 del 2 settembre 2002, si obbliga a rendere pubblici i risultati della Sperimentazione, in maniera tempestiva, non appena disponibili da parte di tutti i centri che hanno partecipato alla stessa e comunque non oltre 12 mesi dalla sua conclusione, utilizzando anche la sezione specifica dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni.

Allo Sperimentatore, ai sensi dell'art.5 comma 3. c) del Decreto 12 maggio 2006, deve essere garantito il diritto alla diffusione e pubblicazione dei risultati e, nel rispetto delle disposizioni vigenti in tema di riservatezza dei dati sensibili e di tutela brevettale, non devono sussistere vincoli di diffusione e pubblicazione da parte del Promotore, diversi da quelli contenuti nel Protocollo accettato e sottoscritto dalla Sperimentatore.

Poiché la Sperimentazione si svolge in numerosi centri a livello internazionale, secondo gli standard scientifici la pubblicazione dei risultati ottenuti presso il singolo Centro Sperimentale non può avvenire prima della prima pubblicazione multicentrica, affinché siano ricevuti, elaborati e analizzati tutti i dati di tutti i Centri partecipanti. Se tale pubblicazione non avviene entro dodici (12) mesi dalla chiusura completa della Sperimentazione, lo Sperimentatore potrà presentare o pubblicare i risultati ottenuti presso l'Azienda, previo consenso del Promotore; il consenso non potrà essere negato senza ragionevoli motivi.

A tal fine, prima di ogni pubblicazione o divulgazione dei risultati, lo Sperimentatore dovrà fornire al Promotore, entro 60 giorni dalla sottomissione della pubblicazione e/on della presentazione, una bozza della pubblicazione e/o presentazione (sia che si riferisca ad un intervento in sede congressuale, sia che riguardi articoli scritti).

order of a public authority, provided that the Institution informs the Sponsor thereof in a timely way.

Since the ultimate purpose of the Trial is to improve understanding of the pathology, the active ingredient of the investigational medicinal product and the risk/benefit ratio for patients, the Parties hereby agree on the need to guarantee the widest possible dissemination and disclosure of results in a coherent and responsible manner.

The Sponsor, also pursuant to Circular No. 6 of the Ministry of Health of 2 September 2002, undertakes to publish the results of the Trial in a timely way as soon as they become available from all the participating sites, and in any event not later than 12 months from its conclusion, also using the specific section of the National Monitoring Centre for Clinical Trials website.

The Investigator, pursuant to Article 5, Paragraph 3, c) of the Decree of 12 May 2006, must be guaranteed the right to disclose and publish the results and, subject to the provisions in force regarding the confidentiality of sensitive data and patent protection, the Sponsor can place no constraints on disclosure or publication other than those contained in the Protocol, as accepted and signed by the Investigator.

Since the Trial is being carried out at numerous sites internationally, the publication of the results obtained at individual Trial Sites may not take place, in accordance with scientific standards, before the first multi-centre publication, so that all of the data from all of the participating sites may be received, processed, and analysed. If this publication does not take place within twelve (12) months of the complete closure of the Trial, the Investigator may present or publish the results obtained at the Institution, subject to the prior consent of the Sponsor; consent may not be denied without reasonable grounds.

For this purpose, before any publication or disclosure of the results, the Investigator must provide the Sponsor, within 60 days of the submission of the publication and/or presentation, with a draft of the publication and/or presentation (whether this be for a presentation at a congress or for written articles).

<p>Il Promotore avrà un periodo di 45 giorni dal ricevimento del manoscritto finale proposto per rivederlo, e avrà il diritto, in questo lasso di tempo, di eseguire un posticipo della pubblicazione o della divulgazione qualora a seguito della revisione del manoscritto finale rilevasse elementi da supportare un'iniziativa di tutela brevettale.</p> <p>La titolarità dei diritti sui risultati della Sperimentazione spetta in via esclusiva al Promotore che ne acquisisce tutti i relativi diritti di proprietà e sfruttamento economico con il pagamento di quanto previsto all'art.4.</p> <p>Eventuali invenzioni o scoperte (brevettabili o meno), innovazioni, suggerimenti, idee e relazioni, insieme a tutti i diritti di proprietà intellettuale ivi contenuti, derivanti da o prodotti dall'Azienda, Sperimentatore o Sperimentazione o dai loro agenti o dipendenti (a) in connessione con l'esecuzione della Sperimentazione, o (b) utilizzando le informazioni riservate o il prodotto in fase di sperimentazione (collettivamente "Invenzioni"), in ogni caso, saranno prontamente divulgate al Promotore per iscritto e diverranno di proprietà esclusiva del Promotore. L'Azienda e lo Sperimentatore dovranno cedere con la presente Convenzione, e dovranno garantire che tutti i membri del Team dello studio e i loro agenti o impiegati cedano tutti i diritti, i titoli e gli interessi, su e inerenti a ognuna delle Invenzioni dello Sponsor.</p>	<p>The Sponsor will have a period of 45 days from receipt of the final proposed manuscript to review it and will be entitled, during this period of time, to demand a postponement of the publication or disclosure if during the review of the final draft it should find elements that would justify a patent protection initiative.</p> <p>The ownership of the rights over the results of the Trial lies exclusively with the Sponsor, which acquires all the relevant property and financial exploitation rights with the payment of the amounts described in Article 4.</p> <p>Any inventions or discoveries (whether patentable or not), innovations, suggestions, ideas and reports, together with all intellectual property rights therein, arising out of or made by the Institution, Investigator, or Trial or their agents or employees (a) in connection with the performance of the Trial, or (b) using Confidential Information or the investigational product (collectively, "Inventions"), shall, in each case, be promptly disclosed to Sponsor in writing and shall become the exclusive property of Sponsor. The Institution and the Investigator hereby assign, and shall ensure that trial personnel and their agents or employees assign, the entire right, title and interest in and to Inventions to Sponsor.</p>
<p>ART. 8. - <u>Copertura assicurativa</u></p> <p>Si dà atto che il Promotore, conformemente alle normative vigenti, in particolare ai sensi del DM 14.07.2009, ha acceso idonea polizza assicurativa di responsabilità civile, a copertura della morte e di tutte le menomazioni temporanee e/o permanenti dello stato di salute del paziente coinvolto nella Sperimentazione, dei danni patrimoniali correlati che siano conseguenza diretta della sperimentazione e riconducibili alla responsabilità civile di tutti i soggetti che operano nella realizzazione della Sperimentazione stessa. Il Promotore ha stipulato con la Compagnia Assicurativa NewLine Underwriting Management Limited una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche, che fa parte integrante della presente convenzione.</p>	<p>ARTICLE 8 – <u>Insurance coverage</u></p> <p>It is acknowledged that, in accordance with the legal provisions in force, in particular the Ministerial Decree of 14/07/2009, the Sponsor has taken out a suitable civil-liability insurance policy to cover death and all temporary and/or permanent impairments to the health of patients involved in the Trial or correlated damage to assets that can be attributed to the civil liability of any of the parties involved in the implementation of the Trial. The Sponsor has taken out, with the Insurance Company NewLine Underwriting Management Limited, a civil-liability insurance policy for clinical trials, which forms an integral part of the present agreement.</p>
<p>ART. 9. – <u>Decorrenza del contratto</u></p>	<p>ARTICLE 9 – <u>Effective Date of the Agreement</u></p>

<p>Le Parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla chiusura del Centro sperimentale presso l'Azienda.</p> <p>La data di termine della sperimentazione è prevista indicativamente entro Agosto 2022.</p>	<p>The Parties agree that the present document will come into effect from the date of the last signature thereto, and will remain in force until the investigational site at the Institution is closed.</p> <p>The approximate date of termination of the Trial is anticipated for August 2022.</p>
<p align="center">ART. 10. - <u>Recesso - Interruzione anticipata</u></p> <p>Ciascuna delle parti della presente Convenzione si riserva il diritto in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, di recedere dalla convenzione stessa. Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata a/r ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra parte.</p> <p>Ciascuna delle parti della presente Convenzione si riserva inoltre il diritto di interrompere immediatamente la Sperimentazione per gravi e documentate inadempienze dell'altra parte e in qualunque momento nel caso 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 l'Azienda porteranno a termine tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del paziente.</p> <p>Al verificarsi dell'interruzione anticipata della Sperimentazione, il Promotore corrisponderà all'Azienda i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento.</p>	<p align="center">ARTICLE 10 - <u>Withdrawal - Early Termination</u></p> <p>Each of the Parties to the present Agreement reserves the right to withdraw from the Agreement at any time, subject to giving 30 days' written notice. This notice will be sent by registered letter with acknowledgement of receipt and will come into effect upon receipt thereof by the other party.</p> <p>Each of the Parties to the present Agreement also reserves the right to discontinue the Trial with immediate effect for serious, documented breaches by the other Party and at any time if it has a valid, documented reason to believe that the continuation of the Trial may pose an unacceptable risk to the patients involved. In such a case, the Investigator and/or the Institution will bring all activities which have not yet been completed to a close, working to ensure the maximum level of patient protection.</p> <p>On the occurrence of early discontinuation of the Trial, the Sponsor will reimburse the Institution for any expenses incurred and will pay the amounts which have become due up to that time.</p>
<p align="center">ART. 11. - <u>Registrazione e bolli.</u></p> <p>Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del Promotore.</p>	<p align="center">ARTICLE 11 - <u>Registration and Stamp Duty</u></p> <p>The present document is subject to registration only in the case of use. Stamp duty is payable by the Sponsor.</p>
<p align="center">ART. 12. - <u>Foro competente e normativa applicabile.</u></p> <p>La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano.</p> <p>Per qualsiasi controversia derivante dall'applicazione ed interpretazione della presente convenzione, sarà competente in via esclusiva il Foro di Catania, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.</p>	<p align="center">ARTICLE 12 - <u>Competent Court and Applicable Law</u></p> <p>The present agreement is subject to Italian law.</p> <p>For any dispute arising from the application and interpretation of the present agreement, the Court of Catania will have exclusive competence, with the express exclusion of any other Court, general or optional.</p>
<p align="center">ART. 13.- <u>Modifiche ed integrazioni</u></p>	<p align="center">ARTICLE 13 - <u>Amendments and Additions</u></p>

<p>Eventuali modifiche alla presente Convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le Parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte.</p> <p>Le parti si danno reciprocamente atto che il contratto è stato negoziato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.</p>	<p>Any changes to the present Agreement may only be made, subject to prior agreement between the Parties, by the drafting of specific written amendments.</p> <p>The Parties mutually acknowledge that the contract has been negotiated in all its parts and that therefore the provisions of Articles 1341 and 1342 of the Civil Code are not applicable.</p>
<p><u>ART. 14. – Prevenzione della Corruzione, Osservanza delle Leggi ed Obblighi delle Parti</u></p> <p>Il Promotore e l’Azienda concordano che le previsioni di cui al presente Contratto non costituiscono né possono costituire incentivo o corrispettivo per alcuna intenzione – passata, presente o futura – di prescrivere, gestire, consigliare, acquistare, pagare, rimborsare, autorizzare, approvare o fornire qualsiasi prodotto o servizio venduto on reso dal Promotore.</p> <p>L’Azienda riconosce che qualsiasi supporto e/o pagamento da parte del Promotore è e resterà indipendente da qualsiasi decisione dell’Azienda relativa alla scelta dei medicinali da parte dei medici e/o farmacisti che operano per e nell’Azienda.</p> <p>Le Parti concordano che, no pagheranno né prometteranno di pagare e/o autorizzare il pagamento, direttamente o indirettamente, di qualunque importo, né daranno o prometteranno di dare o di autorizzare la donazione di oggetti di valore, a qualsiasi pubblico ufficiale, medico o persona associata ad organizzazione sanitaria, al fine di ottenere o mantenere un’attività commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il Promotore.</p> <p>L’Azienda dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione.</p>	<p><u>ARTICLE 14 – Prevention of Corruption, Observance of Laws and Obligations of the Parties</u></p> <p>The Sponsor and the Institution agree that the provisions of the present Agreement do not constitute, nor may they constitute, an incentive or payment for any intention - past, present, or future - to prescribe, manage, advise, purchase, pay, reimburse, authorize, approve, or provide any product or service sold or made available by the Sponsor.</p> <p>The Institution recognises that any support and/or payment by the Sponsor is and will remain independent of any decision by the Institution regarding the selection of the medicinal products made by the physicians and/or pharmacists who work for and at the Institution.</p> <p>The Parties agree that they will not pay or promise to pay and/or authorise payment, directly or indirectly, in any amount, nor will they give or promise to give or authorise the donation of any items of value to any public official, doctor or person associated with a healthcare organisation with a view to obtaining or maintaining a business activity or securing an improper advantage for the Sponsor.</p> <p>The Institution declares and guarantees that it will comply with applicable Italian anti-corruption legislation.</p>

Letto, approvato e sottoscritto/Read, approved and signed.

Per l'Azienda:/For the Institution:

Nome/Name: Dott. Fabrizio De Nicola

Titolo/Title: Direttore Generale/General Manager

Data:/Date: _____

Firma:/Signature: _____

Per il Promotore: Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l., che agisce come rappresentante autorizzato di Exelixis, Inc

Ai sensi di una Procura speciale emessa il 25 gennaio 2019 il Promotore ha nominato e autorizzato PharmaceuticalResearchAssociatesItaly S.r.l. ("CRO") per l'esecuzione della presente Convenzione a nome e per conto del Promotore, così vincolando il Promotore ai doveri e agli obblighi specificati nella presente Convenzione

For the Sponsor: Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l., acting as authorized representative of Exelixis, Inc.

Under a special Power of Attorney issued on 25 JAN 2019, Sponsor has appointed and authorized Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. ("CRO") to execute this Agreement in the name and on behalf of the Sponsor, thus binding Sponsor to the duties and obligations set out in this Agreement.

Dott. Ferdinando Viganò
Director Clinical Operations

Data:/Date: 13 settembre 2019

Firma:/Signature: Ferdinando Vif

Per presa visione e accettazione/ Seen and accepted by

Il responsabile della sperimentazione/ The person responsible for the Trial

Dr Gabriella Pellegriti

Data:/Date: _____

Firma:/Signature: _____

Schema tipo adottato con D.A. n.01360 del 16/07/2013. Qualunque eventuale modifica/integrazione al presente documento dovrà essere debitamente evidenziata ed i punti da modificare/integrare dovranno essere singolarmente ed espressamente approvati dalle strutture aziendali preposte./
Template adopted in Council Decree No. 01360 of 16/07/2013. Any amendment/addition to the present document must be duly highlighted and the points to be amended/added must be individually and expressly approved by the Institutional facilities responsible.

ALLEGATO A/APPENDIX A

Exelixis, Inc.	Exelixis, Inc.
XL184-311 - ITALIA	XL184-311 - ITALY
Piano dei pagamenti	Payment Schedule
Pagamenti: il pagamento deve essere corrisposto al beneficiario indicato di seguito:	Payments: Payment should be made to the following:
Nome del beneficiario del pagamento: ARNAS Garibaldi "Azienda di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione"	PayeeName: ARNAS Garibaldi "Azienda di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione"
Indirizzo del beneficiario: Piazza Santa Maria di Gesù, 5, 95124 Catania	PayeeAddress: Piazza Santa Maria di Gesù, 5, 95124 Catania
Valuta del conto del beneficiario: EURO	Receiving Account Currency: EUR
c/o BANCA NAZIONALE DEL LAVORO C.so Sicilia, 30 - 95131 Catania IBAN (27 caratteri con IT all'inizio):IT 60C0100516900000000218900	c/o BANCA NAZIONALE DEL LAVORO C.so Sicilia, 30 - 95131 Catania IBAN (27 Digits beginning with IT) IT 60C0100516900000000218900
BIC-SWIFT (8 o 11 cifre):BNLIITRRCTX	BIC-ADRESSE SWIFT (8 or 11 Digits):BNLIITRRCTX
Nome e e-mail del contatto per la fatturazione (nome del beneficiario che emette le fatture a DrugDev): Settore Economico Finanziario e Patrimoniale rag. FRANCO Saverio, tel.095/7954913 e-mail: saveriofra@tiscali.it	Invoicing Contact Name and email (Name of recipient sending invoices to DrugDev): Settore Economico Finanziario e Patrimoniale rag. FRANCO Saverio, tel.095/7954913 e-mail: saveriofra@tiscali.it
Nome e indirizzo del beneficiario del pagamento (persona che riceverà la notifica del pagamento elettronico): Settore Economico Finanziario e Patrimoniale rag. Franco Saverio, tel. 095/7954913 e-mail: saveriofra@tiscali.it	Payment Recipient Name and email (Person to receive electronic payment notification): Settore Economico Finanziario e Patrimoniale rag. Franco Saverio, tel.095/7954913 e-mail: saveriofra@tiscali.it
Fatture: le fatture verranno elaborate su base trimestrale. Tutte le fatture originali relative alla Sperimentazione devono essere presentate a fini di rimborso a DrugDevPayments al seguente indirizzo; devono inoltre includere una descrizione dettagliata e corretta di tutti i compensi, documentazione di supporto e numero di riferimento fattura del Azienda:	Invoices: Invoices will be processed on a quarterly basis. All original invoices pertaining to the Trial must be submitted for reimbursement to DrugDev Payments at the following address and shall include a correct itemization for all fees, supporting documentation, and a site invoice reference number:

<p>Per garantire un pagamento rapido, nella fattura devono essere incluse le seguenti informazioni:</p>	<p>The following information must be included on invoice to ensure prompt payment:</p>
<p>Numero di riferimento fattura del Azienda: Sperimentatore principale: Numero di protocollo completo: Numero ID/iniziali del soggetto (se applicabile): Data del servizio: Descrizione del servizio: Numero dell'ordine d'acquisto: N. PO Documentazione di terze parti (se applicabile):</p>	<p>Site Invoice Reference Number: Principal Investigator: Complete Protocol Number: Subject ID Number/Initials (if applicable): Date of Service: Description of Service: Purchase Order Number: PO # Third party documentation (if applicable):</p>
<p>Invio delle fatture: Le fatture devono essere intestate e inviate a: Exelixis, Inc. All'attenzione di: DrugDevPayments support@drugdevglobal.com 210 Pentonville Rd London N1 9JY United Kingdom IQVIA 5th floor CF: 04-3257395</p>	<p>Invoice Submission: Invoices should be prepared and submitted to: Exelixis, Inc. In care of: DrugDev Payments support@drugdevglobal.com 210 Pentonville Rd London N1 9JY United Kingdom IQVIA 5th floor Tax ID n.: 04-3257395</p>
<p>Global Payment Services al numero 1-973-659-6722 In Italia: 800-931-574</p>	<p>Global Payment Services at 1-973-659-6722 Inside Italy: 800-931-574</p>
<p>Nome del responsabile del budget per l'Azienda: Franco Saverio E-mail del responsabile del budget per il Azienda: saveriofra@tiscali.it L'Azienda fatturerà entro (secondo quale si verifichi prima):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sessanta (60) giorni dalla fornitura dei servizi, o • Trenta (30) giorni dalla conclusione della Sperimentazione 	<p>Site budget contact name: Franco Saverio Site budget contact email: saveriofra@tiscali.it Institution shall invoice by the earlier of:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sixty (60) days after the services are provided, or • Within Thirty (30) days after termination of the Trial
<p>SI NOTI CHE: le fatture non conformi alle istruzioni di cui sopra saranno restituite all'Azienda per le correzioni, e dovranno essere nuovamente inviate a Exelixis o suo delegato per il pagamento. Per qualsiasi domanda relativa al pagamento, contattare: support@drugdevglobal.com</p>	<p>PLEASE NOTE: Invoices that are non-compliant with the above instructions will be returned to the Institution for correction and must be resubmitted to Exelixis or its designee for payment. For any payment related questions please contact: support@drugdevglobal.com</p>
<p>Arruolamento: l'Azienda riconosce che la presente Sperimentazione è stata ideata per valutare un determinato numero di soggetti. L'Azienda dovrà pertanto adottare la massima cura nell'arruolamento, così come previsto dalla Convenzione. Al termine dell'arruolamento del numero concordato di soggetti per l'intera</p>	<p>Enrollment: Institution acknowledges that this is a Trial designed to evaluate a set number of subjects. Institution will be expected to apply best efforts for enrollment as provided for under the Agreement. When enrollment of the target number of subjects for the entire Trial is</p>



Sperimentazione, l'Azienda riceverà una notifica in cui verrà richiesto di non proseguire con l'arruolamento dei soggetti.	complete, Institution will be notified and instructed not to continue enrolling subjects.
Il pagamento della Sperimentazione verrà corrisposto come segue:	The Trial shall be payable as follows:
Costo per soggetto: all'Azienda verrà corrisposto un pagamento per ogni soggetto completato e valutabile, così come definito di seguito in base alle tariffe stabilite nel Budget, più IVA. I pagamenti saranno corrisposti su base trimestrale in EURO e si baseranno sulle visite completate verificate nelle schede di raccolta dati elettronica (eCRF) dei soggetti e sulla ricezione di una fattura corretta e dettagliata meno la trattenuta del quindici per cento (15%). Un paziente completo e valutabile è definito come segue: (i) tutte le procedure devono essere eseguite secondo il protocollo e le linee guida GCP-ICH, (ii) un paziente verrà incluso solo in base ai criteri di inclusione/esclusione e (iii) tutti i dati sono documentati in modo accurato e completo. Nel caso in cui un paziente non completi tutte le visite specificate nel Protocollo, il Promotore o un suo incaricato sarà obbligato a corrispondere il pagamento per tale paziente su base proporzionale, a seconda delle visite completate e dell'eCRF.	Cost Per Subject: Institution will be paid per completed and evaluable subject as defined below based on the rates set forth in the Budget, plus VAT. Payments will be made on a quarterly basis in EURO and will be based on completed visits verified in the subject electronic case report forms (eCRFs) and receipt of correct and itemized invoice less fifteen percent (15%) withholding. A complete and evaluable patient is defined as follows: (i) all procedures must be performed according to the protocol and ICH GCP guidelines, (ii) a patient will only be included according to the inclusion/exclusion criteria, and (iii) all data are documented accurately, completely. In the event that a patient does not complete all visits as specified in the Protocol, Sponsor or its designee shall only be obligated to make payment for such patient on a pro-rated, completed visit, and eCRF basis.
IVA e altre imposte: il Promotore o il suo incaricato dedurrà le imposte appropriate come richiesto dalle leggi nazionali. Se è richiesta una fattura con IVA, i pagamenti saranno effettuati solo dopo che il Promotore o il suo incaricato avrà ricevuto la fattura valida che includa l'IVA. In situazioni in cui l'IVA non sia applicabile, sarà comunque richiesta una fattura prima di effettuare qualsiasi pagamento ai sensi della presente Convenzione.	VAT and Other Taxes: Sponsor or its designee will deduct appropriate taxes as required by national laws. Where a VAT invoice is required, payments will only be made once Sponsor or its designee has received the valid VAT invoice. In situations where VAT is not applicable, an invoice will still be required before any payment is made under this Agreement.
Quota di avvio dello studio: un pagamento forfettario non rimborsabile di 1.000,00 EUR per le attività di avvio dello studio sarà pagabile all'Azienda alla conferma dell'approvazione del CE, alla completa esecuzione della Convenzione e al completamento di tutti i requisiti pre-studio, come specificato dal Promotore o dal suo incaricato.	Study Start-up Fee: A one-time non-refundable payment of 1,000.00 EUR for Study start-up activities will be payable to the Institution upon confirmation of EC approval, full execution of the Agreement, and completion of any pre-Study requirements as specified by the Sponsor or its designee.
Fallimenti allo screening: l'Azienda riceverà un rimborso di 200,00 EUR per fallimento allo screening (più eventuali valutazioni dello Studio aggiuntive eseguite come da Protocollo) fino a un massimo di cinque (5) fallimenti allo screening. Ai fini della presente Convenzione, con Fallimento allo screening si intende qualsiasi	Screen Failures: Institution will be reimbursed 200.00 EUR per screen failure (plus any Additional Study assessments performed as per Protocol) up to a maximum of five (5) screen failures. For purposes of this Agreement, a screen failure shall mean any Study Subject, who initially appears to meet the criteria for screening,

<p>soggetto dello Studio che inizialmente sembra soddisfare i criteri per lo screening, firmi il modulo di consenso informato, completi la visita di screening, ma non venga randomizzato nello Studio. Il pagamento per i Fallimenti allo screening sarà corrisposto all'Azienda a seguito di ricevimento di fatture corrette e dettagliate.</p>	<p>signs the informed consent form, completes the screening visit but does not randomize into the Trial. Payment for Screen Failures will be payable to Institution based upon the receipt of correct and itemized invoices.</p>
<p>Visite non programmate: con visita non programmata si intende la visita di un soggetto della Sperimentazione che, sebbene non espressamente indicata nel Protocollo, sia tuttavia richiesta ai fini della Sperimentazione. Per le visite non programmate sarà rimborsato un importo pari a 75,00 EUR. Le visite non programmate per la valutazione della sicurezza sono consentite in qualsiasi momento. Nel caso in cui una procedura necessaria da un punto di vista medico non sia inclusa nel Budget, prima che venga eseguita la procedura l'Azienda deve ricevere un'approvazione scritta. L'importo del compenso per una procedura non inclusa nel Budget sarà approvato al momento dell'approvazione scritta.</p>	<p>Unscheduled Visits: An unscheduled visit means a Study Subject visit which is not expressly set forth in the Protocol, but is otherwise required for the Trial. Unscheduled visits will be reimbursed in the amount of 75.00 EUR. Unscheduled visits for safety evaluation are allowed at any time. In the event a medically necessary procedure is not included in the Budget, Institution must receive prior written approval before procedure is performed. Amount of compensation for a procedure not included in Budget will be approved at the time written approval is provided.</p>
<p>Visite oltre la Settimana 77 (Fase standard): qualora dei soggetti rimangano nello studio dopo la visita della Settimana 77 e prima di entrare nella Fase di mantenimento dello Studio, le visite saranno rimborsate in base alle seguenti tariffe:</p>	<p>Visits beyond Week 77 (Standard Phase): Should subjects remain on Trial after the Week 77 visit and prior to entering the Maintenance Phase of the Trial, visits will be reimbursed at the following rates:</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Per le visite oltre la S77G1 in cui sono richiesti un ECG e una HRQOL, ma non le valutazioni del tumore, all'Azienda verrà corrisposto un pagamento pari a quello per la visita della S57G1, ovvero € 454,00 	<ul style="list-style-type: none"> • For visits beyond W77D1 in which an ECG and HRQOL are required but tumor assessments are not, Institution will be paid at the W57D1 visit cost of € 454.00
<ul style="list-style-type: none"> • Per le visite oltre la S77G1 in cui non sono richiesti un ECG e una HRQOL, ma le valutazioni del tumore, all'Azienda verrà corrisposto un pagamento pari a quello della visita della S61G1, ovvero € 597,00 	<ul style="list-style-type: none"> • For visits beyond W77D1 in which an ECG and HRQOL are not required but tumor assessments are, Institution will be paid at the W61D1 visit cost of € 597.00
<ul style="list-style-type: none"> • Per le visite oltre la S77G1 in cui non sono richiesti un ECG e valutazioni del tumore, ma è richiesta una HRQOL, all'Azienda verrà corrisposto un pagamento pari a quello della visita della S65G1, ovvero € 412,00 	<ul style="list-style-type: none"> • For visits beyond W77D1 in which an ECG and tumor assessments are not required but HRQOL is required, Institution will be paid at the W65D1 visit cost of € 412.00
<ul style="list-style-type: none"> • Per le visite oltre la S77G1 in cui è richiesto un ECG, ma non le valutazioni del tumore e la HRQOL, all'Azienda verrà corrisposto un pagamento pari a quello della visita della S69G1, ovvero € 409,00 	<ul style="list-style-type: none"> • For visits beyond W77D1 in which an ECG is required but tumor assessments and HRQOL are not, Institution will be paid at the WK69D1 visit cost of € 409.00

<ul style="list-style-type: none"> Per le visite oltre la S77G1 in cui non è richiesto un ECG ma sono richieste le valutazioni del tumore e la HRQOL, all'Azienda verrà corrisposto un pagamento pari a quello della visita della S73G1, ovvero € 642,00 	<ul style="list-style-type: none"> For visits beyond W77D1 in which an ECG is not required but tumor assessments and HRQOL are required, Institution will be paid at the WK73D1 visit cost of € 642.00
<ul style="list-style-type: none"> Per le visite oltre la S77G1 in cui non sono richiesti un ECG, una o più valutazioni del tumore e una HRQOL, all'Azienda verrà corrisposto un pagamento pari a quello della visita della S77G1, ovvero € 367,00 	<ul style="list-style-type: none"> For visits beyond W77D1 in which an ECG, tumor assessment(s), and HRQOL are not required, Institution will be paid at the WK77D1 visit cost of € 367.00
<p>Visite oltre la Settimana 77 (Fase di crossover): qualora dei soggetti rimangano nello studio dopo la visita della Settimana 77 e prima di entrare nella Fase di mantenimento dello Studio, le visite saranno rimborsate in base alle seguenti tariffe:</p>	<p>Visits beyond Week 77 (Crossover Phase): Should subjects remain on study after the Week 77 visit and prior to entering the Maintenance Phase of the study, visits will be reimbursed at the following rates:</p>
<ul style="list-style-type: none"> Per le visite oltre la S77G1 in cui sono richieste le valutazioni del tumore, ma non è richiesto il Test della funzionalità tiroidea, all'Azienda verrà corrisposto un pagamento pari a quello della visita della S61G1, ovvero di € 597,00 	<ul style="list-style-type: none"> For visits beyond W77D1 in which tumor assessments are required but Thyroid Function Test is not, Institution will be paid at the W61D1 visit cost of € 597.00
<ul style="list-style-type: none"> Per le visite oltre la S77G1 in cui non sono richieste le valutazioni del tumore, ma è richiesto il Test della funzionalità tiroidea, all'Azienda verrà corrisposto un pagamento pari a quello della visita della S65G1, ovvero € 376,00 	<ul style="list-style-type: none"> For visits beyond W77D1 in which tumor assessments are not required but Thyroid Function Test is, Institution will be paid at the W65D1 visit cost of € 376.00
<ul style="list-style-type: none"> Per le visite oltre la S77G1 in cui non sono richiesti le valutazioni del tumore e il Test della funzionalità tiroidea, all'Azienda verrà corrisposto un pagamento pari a quello della visita della S69G1, ovvero € 367,00 	<ul style="list-style-type: none"> For visits beyond W77D1 in which tumor assessments and Thyroid Function Test are not required, Institution will be paid at the W69D1 visit cost of € 367.00
<ul style="list-style-type: none"> Per le visite oltre la S77G1 in cui sono richiesti le valutazioni del tumore e il Test della funzionalità tiroidea, all'Azienda verrà corrisposto un pagamento pari a quello della visita della S73G1, ovvero € 606,00 	<ul style="list-style-type: none"> For visits beyond W77D1 in which an tumor assessments and Thyroid Function Test are required, Institution will be paid at the WK73D1 visit cost of € 606.00
<p>Visite di follow-up esteso: tutte le visite dei soggetti dello Studio effettuate in conformità al Protocollo oltre la visita di follow-up post-trattamento saranno rimborsate alla tariffa delle visite di follow-up esteso in conformità con il Budget.</p>	<p>Extended follow-up visits: All Study subject visits performed in accordance with the Protocol beyond post treatment follow-up visit shall be reimbursed at the extended follow-up visit rate in accordance with the Budget.</p>
<p>Fase di mantenimento:</p>	<p>Maintenance Phase:</p>
<p>Nella Fase di mantenimento i soggetti continueranno a ricevere il farmaco in studio fino a quando non sarà soddisfatto un criterio per l'interruzione come indicato dal protocollo. I</p>	<p>In the Maintenance Phase subjects will continue to receive study drug treatment until a criterion for protocol-defined discontinuation has been met. Subjects are to undergo periodic safety</p>

soggetti devono sottoporsi a periodiche valutazioni di sicurezza (compresi esami del laboratorio locale) e valutazioni del tumore. La natura e la frequenza di queste valutazioni verranno definite secondo lo standard di cura. È responsabilità dello Sperimentatore assicurarsi che le visite dei soggetti avvengano con una frequenza sufficiente e che vengano eseguite valutazioni adeguate per garantire la sicurezza dei soggetti. I soggetti devono ricevere il farmaco in studio ogni quattro (4) settimane. Vanno segnalati eventuali eventi avversi secondo i requisiti del protocollo. Durante la Fase di mantenimento nessun dato deve essere inserito nelle schede di raccolta dati elettronica. Non si otterranno campioni dal laboratorio centrale dello Studio. Non si dovranno inviare i risultati del laboratorio locale al fornitore responsabile della gestione del laboratorio locale dello Studio, immagini radiografiche al fornitore di servizi di analisi delle immagini centrale dello Studio o ECG al Azienda diagnostico centrale dello Studio.

assessments (including local laboratory tests) and tumor assessments. The nature and frequency of these assessments are to be performed per standard of care. It is the Investigator's responsibility to ensure that subject visits occur frequently enough and adequate assessments are performed to ensure subject safety. Subjects to receive study medication every four (4) weeks. Reporting of Adverse Events to occur per protocol requirements. During the Maintenance Phase no data are entered into electronic case report forms. Study central laboratory samples are not to be obtained. Do not submit local laboratory results to the study local laboratory management vendor, radiographic images to the study central imaging vendor or ECG's to the study central imaging center.

Visite programmate della fase di mantenimento	Totale EURO
Ogni quattro (4) settimane (ricevere e restituire il trattamento dello studio)	55,00
Restituzione di tutti i farmaci inutilizzati, se applicabile	55,00

Maintenance Phase Scheduled Visits	Total EURO
Every Four (4) Weeks (receive and return study treatment)	55.00
Return of all unused medication, if applicable	55.00

eCRF: il centro dello studio è tenuto a compilare le eCRF nel sistema di Raccolta elettronica dei dati (Electronic Data Capture, EDC) entro 5 giorni lavorativi dalla visita del soggetto.

ECRF: The study site is expected to fill out the Electronic Case Report Forms (eCRFs) in the Electronic Data Capture (EDC) system within 5 business days of the subject's visit.

Imaging: l'Azienda è tenuta a trasferire le immagini a MedQIA entro 1-2 lavorativi dalla visita del soggetto.

Imaging: The site is required to transfer images to MedQIA within 1-2 business days of the subject's visit.

Analisi provvisoria: su richiesta del Promotore, il centro eseguirà delle chiamate telefoniche per verificare lo stato di sopravvivenza dei soggetti e sarà pagato 26,00 EUR per soggetto per confermare le condizioni del soggetto per l'analisi provvisoria.

Interim Analysis: Upon request from Sponsor, site will perform subject survival status phone calls and will be paid 26.00 EUR per subject in order to confirm subject status for interim analysis.

Raccolta CRF ad hoc o attività di raccolta dati: il Promotore può richiedere un completamento della CRF ad hoc o attività di raccolta dati all'Azienda durante lo svolgimento dello studio. L'Azienda potrà fatturare al Promotore o a un suo incaricato il compenso di 26,00 EUR l'ora per tali eventuali richieste speciali da parte del Promotore che richiedano un

Ad-Hoc CRF collection or Data Collection Activities: Sponsor may request ad-hoc CRF completion or data collection activities from the site during the course of the Trial. The Institution may invoice Sponsor or its designee at the rate of 26.00 EUR per hour for any such special requests made by Sponsor that will require additional site personnel time above and beyond the cost for

<p>tempo aggiuntivo del personale dell'Azienda che supera il costo per le valutazioni previsto nel Budget. Il tempo aggiuntivo di gestione dei dati deve essere approvato in anticipo dal Promotore per iscritto e deve essere il risultato di una richiesta effettuata dal personale dello studio Exelixis. Una scomposizione dettagliata che comprende identificativo soggetto, data della visita, pagina(e) del CRF e ore impiegate dovrà accompagnare la fattura. Se tali dati sono mancanti, il Promotore o il suo incaricato li richiederanno all'Azienda prima di poter effettuare il pagamento.</p>	<p>assessments included in the Budget. The additional data management time must be approved in advance by Sponsor in writing and must be as a result of a request made by the Exelixis study team. A detailed breakdown that includes subject identifier, visit date, CRF page (s) and hours expended must accompany the invoice. If this information is Sponsor or its designee will request such information from Institution before payment can be made</p>
<p>Rapporti SUSAR: all'Azienda verranno rimborsati 25,00 EUR al mese per la stampa dei rapporti SUSAR come da requisiti dello Sponsor.</p>	<p>SUSAR Reports: Institution will be reimbursed 25.00 EUR per month for printing of SUSAR reports per Sponsor requirement.</p>
<p>Archiviazione e conservazione documenti: al termine della Sperimentazione, un pagamento forfettario per l'archiviazione sarà pagato dallo Sponsor o dal suo incaricato per l'importo di 600,00 EUR.</p>	<p>Record Storage and Archiving: At the end of Study a one-time payment for archiving will be paid by Sponsor or its designee at the amount of 600.00 EUR.</p>
<p>Terzi: eventuali terzi incaricati dall'Azienda che devono ricevere un compenso come delineato in questo prospetto dei pagamenti, saranno gestiti e pagati dall'Azienda.</p>	<p>Third Parties: Any other third parties designated by Institution that would receive remuneration as outlined in this payment schedule will be managed and paid by Institution.</p>
<p>Comitato etico: il compenso al Comitato etico viene pagato dal Promotore o dal suo incaricato e non è incluso nel preventivo per paziente.</p>	<p>Ethics Committee: The Ethics Committee fee is paid by Sponsor or its designee, and is not included in the per patient grant.</p>
<p>Pagamento finale: il pagamento finale che include la ritenuta del quindici per cento (15%) sarà pagabile al completamento della visita di chiusura e alla ricezione di quanto segue: (i) tutta la documentazione dello studio, (ii) la rendicontazione di tutto il farmaco dello studio inutilizzato, (iii) tutte le eCRF/quesiti completi e corretti ed (iv) eventuali richieste di chiarimenti da parte dello Sponsor o del suo incaricato in merito ai dati o alla documentazione dello studio. L'Azienda disporrà di trenta (30) giorni di tempo dalla ricezione del pagamento finale per presentare eventuali contestazioni relative a discrepanze in merito ai pagamenti durante lo svolgimento dello studio.</p>	<p>Final Payment: The final payment to include the fifteen percent (15%) withholding will be payable upon completion of the close-out visit and upon receipt of the following: (i) all Study documentation, (ii) the accountability of all unused Study Drug, (iii) all completed and correct eCRFs/queries and (iv) any clarification requests made by Sponsor or its designee regarding Study data or records. Institution will have thirty (30) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies during the course of the Trial.</p>
<p>Tutti i costi devono essere fatturati entro un mese dalla conclusione della Sperimentazione onde garantire il pagamento.</p>	<p>All costs should be invoiced within one month of termination of the Trial to ensure payment.</p>
<p>Nessun'altra richiesta di finanziamento sarà presa in considerazione senza il previo consenso scritto dello Sponsor o del suo incaricato.</p>	<p>No other additional funding requests will be considered without the prior written consent of Sponsor or its designee.</p>

ALLEGATO B/APPENDIX B – BUDGET

Fase Standard/ Standard Phase

XL184-311	Pre-Randomization	Post-Randomization												
	Screening (Before Randomization)	Week 1 Day 1 (W1D1) (<3 days after Randomization)	Week 3 Day 1 (W3D1) (< 2 days)	Week 5 Day 1 (W5D1) (< 2 days)	Week 7 Day 1 (W7D1) (< 2 days)	Week 9 Day 1 (W9D1) (< 2 days)	Week 13 Day 1 (W13D1) (< 5 days)	Week 17 Day 1 (W17D1) (< 5 days)	Week 21 Day 1 (W21D1) (< 5 days)	Week 25 Day 1 (W25D1) (< 5 days)	Week 29 Day 1 (W29D1) (< 5 days)	Week 33 Day 1 (W33D1) (< 5 days)	Week 37 Day 1 (W37D1) (< 5 days)	
Informed Consent	X													
Demographics, Medical and Cancer History	X	X												
Physical Examination + Weight (With Height for Screening)	X													
Symptom Directed Examination														
Vital Signs		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ECOG Performance Status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-Lead ECG	X	X												
Health Related Quality of Life (HRQL) Assessment (EQ-5D-5L)		X												
Concomitant Medications		X												
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Additional Cancer Treatment, Survival Status														
Principal Investigator														
Study Coordinator/Research Nurse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Data Management - Data Entry (EDC)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Study Assessments Sub-Total:	€ 867.00	€ 533.00	€ 313.00	€ 382.00	€ 313.00	€ 612.00	€ 346.00	€ 570.00	€ 382.00	€ 570.00	€ 313.00	€ 512.00	€ 313.00	

Central Laboratory Assessments:													
Hematology Panel	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum Chemistry Panel	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PT/INR and PTT	X	X											
Urine Chemistry includes UPCR	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Thyroid Function Test (TSH, Free T4/Free T3 Screening only)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Thyroglobulin	X												
PK Blood Sample			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pharmacogenetic Blood Sample		X											
Plasma Sample for Biomarkers		X											
ctDNA		X											
Sample preparation and shipment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Central Laboratory Assessment Sub-Total:	€ 72.00	€ 90.00	€ 63.00	€ 99.00	€ 36.00	€ 99.00	€ 54.00	€ 72.00	€ 54.00	€ 72.00	€ 54.00	€ 72.00	€ 54.00
Study Assessments & Central Laboratory Sub-Total:	€ 939.00	€ 623.00	€ 376.00	€ 481.00	€ 349.00	€ 711.00	€ 394.00	€ 642.00	€ 436.00	€ 642.00	€ 367.00	€ 584.00	€ 367.00
Total:	€ 939.00	€ 623.00	€ 376.00	€ 481.00	€ 349.00	€ 711.00	€ 394.00	€ 642.00	€ 436.00	€ 642.00	€ 367.00	€ 584.00	€ 367.00

XL184-311	Post-Randomization												
	Week 41 Day 1 (W41D1) (< 5 days)	Week 45 Day 1 (W45D1) (< 5 days)	Week 49 Day 1 (W49D1) (< 5 days)	Week 53 Day 1 (W53D1) (< 5 days)	Week 57 Day 1 (W57D1) (< 5 days)	Week 61 Day 1 (W61D1) (< 5 days)	Week 65 Day 1 (W65D1) (< 5 days)	Week 69 Day 1 (W69D1) (< 5 days)	Week 73 Day 1 (W73D1) (< 5 days)	Week 77 Day 1 (W77D1) (< 5 days)	30 Day Post Treatment Follow-Up (< 14 Days)	Extended Follow-Up Clinic Visit	Extended Follow-Up Phone Call Only
Informed Consent													
Demographics, Medical and Cancer History													
Physical Examination + Weight (With Height for Screening)													
Symptom Directed Examination	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital Signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG Performance Status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Lead ECG		X											
Health Related Quality of Life (HRQL) Assessment (EQ-5D-5L)	X												
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Additional Cancer Treatment, Survival Status													
Principal Investigator													
Study Coordinator/Research Nurse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Data Management - Data Entry (EDC)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Study Assessments Sub-Total:	€ 570.00	€ 355.00	€ 570.00	€ 313.00	€ 382.00	€ 543.00	€ 340.00	€ 325.00	€ 570.00	€ 313.00	€ 610.00	€ 282.00	€ 26.00

Central Laboratory Assessments:													
Hematology Panel	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum Chemistry Panel	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PT/INR and PTT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urine Chemistry includes UPCR	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Thyroid Function Test (TSH, Free T4/Free T3 Screening only)	X												
Thyroglobulin	X												
PK Blood Sample													
Pharmacogenetic Blood Sample													
Plasma Sample for Biomarkers													
ctDNA													
Sample preparation and shipment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Central Laboratory Assessment Sub-Total:	€ 72.00	€ 54.00	€ 63.00	€ 6.00	€ 0.00								
Study Assessments & Central Laboratory Sub-Total:	€ 642.00	€ 409.00	€ 642.00	€ 367.00	€ 454.00	€ 597.00	€ 412.00	€ 409.00	€ 642.00	€ 367.00	€ 673.00	€ 282.00	€ 26.00
Total:	€ 642.00	€ 409.00	€ 642.00	€ 367.00	€ 454.00	€ 597.00	€ 412.00	€ 409.00	€ 642.00	€ 367.00	€ 673.00	€ 282.00	€ 26.00

Total Per Subject: (Excludes Extended Follow-Up)	€ 12,625.00
Total Per Subject: (Includes Extended Follow-Up)	€ 12,933.00

Additional study assessments and upon completion and receipt of an invoice (overhead not applicable to this section only)											
CT Chest with contrast	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00
CT Chest without contrast	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00
CT Abdomen with contrast	€ 927.00	€ 927.00	€ 927.00	€ 927.00	€ 927.00	€ 927.00	€ 927.00	€ 927.00	€ 927.00	€ 927.00	€ 927.00
CT Abdomen without contrast	€ 392.00	€ 392.00	€ 392.00	€ 392.00	€ 392.00	€ 392.00	€ 392.00	€ 392.00	€ 392.00	€ 392.00	€ 392.00
CT Pelvis with contrast	€ 346.00	€ 346.00	€ 346.00	€ 346.00	€ 346.00	€ 346.00	€ 346.00	€ 346.00	€ 346.00	€ 346.00	€ 346.00
CT Pelvis without contrast	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00
CT Neck with contrast	€ 436.00	€ 436.00	€ 436.00	€ 436.00	€ 436.00	€ 436.00	€ 436.00	€ 436.00	€ 436.00	€ 436.00	€ 436.00
CT Neck without contrast	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00
CT Chest, Abdomen, and Pelvis with contrast	€ 663.00	€ 663.00	€ 663.00	€ 663.00	€ 663.00	€ 663.00	€ 663.00	€ 663.00	€ 663.00	€ 663.00	€ 663.00
CT Chest, Abdomen, and Pelvis without contrast	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00
MRI Chest with contrast	€ 567.00	€ 567.00	€ 567.00	€ 567.00	€ 567.00	€ 567.00	€ 567.00	€ 567.00	€ 567.00	€ 567.00	€ 567.00
MRI Chest without contrast	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00
MRI Abdomen with contrast	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00
MRI Abdomen without contrast	€ 357.00	€ 357.00	€ 357.00	€ 357.00	€ 357.00	€ 357.00	€ 357.00	€ 357.00	€ 357.00	€ 357.00	€ 357.00
MRI Pelvis with contrast	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00
MRI Pelvis without contrast	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00
MRI Neck with contrast	€ 774.00	€ 774.00	€ 774.00	€ 774.00	€ 774.00	€ 774.00	€ 774.00	€ 774.00	€ 774.00	€ 774.00	€ 774.00
MRI Neck without contrast	€ 531.00	€ 531.00	€ 531.00	€ 531.00	€ 531.00	€ 531.00	€ 531.00	€ 531.00	€ 531.00	€ 531.00	€ 531.00
CT Brain with contrast	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00
CT Brain without contrast	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00
SECT	€ 10.00	€ 10.00	€ 10.00	€ 10.00	€ 10.00	€ 10.00	€ 10.00	€ 10.00	€ 10.00	€ 10.00	€ 10.00
Bone Scan (Whole Body)	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00
Imaging CD Preparation and Transfer	€ 29.00	€ 29.00	€ 29.00	€ 29.00	€ 29.00	€ 29.00	€ 29.00	€ 29.00	€ 29.00	€ 29.00	€ 29.00
CT Level ECG, with additional tracing (if clinically indicated, tracing only)	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00
Active Tumor Tissue	€ 50.00	€ 50.00	€ 50.00	€ 50.00	€ 50.00	€ 50.00	€ 50.00	€ 50.00	€ 50.00	€ 50.00	€ 50.00
Optical Tumor Biopsy	€ 211.00	€ 211.00	€ 211.00	€ 211.00	€ 211.00	€ 211.00	€ 211.00	€ 211.00	€ 211.00	€ 211.00	€ 211.00
Heart Care Resource Utilizations	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00
Follicle Stimulating Hormone	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00
CT: Blood Samples (at selected sites only)	€ 1.00	€ 1.00	€ 1.00	€ 1.00	€ 1.00	€ 1.00	€ 1.00	€ 1.00	€ 1.00	€ 1.00	€ 1.00
Urine Analysis	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00
24 Hour Urine Protein, if clinically indicated	€ 26.00	€ 26.00	€ 26.00	€ 26.00	€ 26.00	€ 26.00	€ 26.00	€ 26.00	€ 26.00	€ 26.00	€ 26.00
Fasting Serum Glucose, if clinically indicated and preapproved by Sponsor	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00
Serum Pregnancy Test (Serum at Screening and WOC), Serum or Urine at subsequent visits	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00
Urine Pregnancy Test	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00
Additional Assessments (MR or CT) for Subjects with Known Brain Metastases											
CT Brain with contrast	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00
CT Brain without contrast	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00
MRI Brain with contrast	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00
MRI Brain without contrast	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00	€ 469.00
Additional Assessments for Subjects with Known Bone Metastases and All to be Performed for Clinical Symptoms Indicators of New Bone Metastases											
Bone Scan (Whole Body)	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00	€ 960.00
Study Startup Administration Costs (overhead not applicable to this cost)											
Administrative Start-Up	€ 1,100.00	€ 1,100.00	€ 1,100.00	€ 1,100.00	€ 1,100.00	€ 1,100.00	€ 1,100.00	€ 1,100.00	€ 1,100.00	€ 1,100.00	€ 1,100.00
Pharmacy Costs											
Calcium/Intravenous Dosing: Diphenhydramine/return of oral study drug	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00
Site Compliance Accounting	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00

XL184-311
Italy
Dr. Gabriella Pellegriti
Final 4 Sep 2019

FASE CROSSOVER/CROSSOVER PHASE

XL184-311	Crossover Phase													
	Crossover Screening (Before Crossover)	Week 1 Day 1 (W1D1)	Week 3 Day 1 (W3D1) (+ 3 days)	Week 5 Day 1 (W5D1) (+ 3 days)	Week 7 Day 1 (W7D1) (+ 3 days)	Week 9 Day 1 (W9D1) (+ 3 days)	Week 13 Day 1 (W13D1) (+ 5 days)	Week 17 Day 1 (W17D1) (+ 5 days)	Week 21 Day 1 (W21D1) (+ 5 days)	Week 25 Day 1 (W25D1) (+ 5 days)	Week 29 Day 1 (W29D1) (+ 5 days)	Week 33 Day 1 (W33D1) (+ 5 days)	Week 37 Day 1 (W37D1) (+ 5 days)	
Informed Consent	X													
Interval Medical History	X													
Physical Examination + Weight	X													
Symptom Directed Examination														
Vital Signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ECOG Performance Status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-Lead ECG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Additional Cancer Treatment, Survival Status			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Principal Investigator	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Study Coordinator/Research Nurse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Data Management - Data Entry (EDC)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Study Assessments Sub-Total:	€ 942.00	€ 481.00	€ 355.00	€ 355.00	€ 313.00	€ 585.00	€ 313.00	€ 543.00	€ 313.00	€ 543.00	€ 313.00	€ 543.00	€ 313.00	
Central Laboratory Assessments:														
Hematology Panel	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Serum Chemistry Panel	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PT/INR and PTT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urine Chemistry Includes UPCR	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Thyroid Function Test (TSH, Free T4/Free T3 Screening only)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Sample preparation and shipment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Central Laboratory Assessment Sub-Total:	€ 63.00	€ 63.00	€ 54.00	€ 54.00	€ 45.00	€ 63.00	€ 54.00	€ 63.00	€ 54.00	€ 63.00	€ 54.00	€ 63.00	€ 54.00	
Study Assessments & Central Laboratory Sub-Total:	€ 995.00	€ 544.00	€ 409.00	€ 409.00	€ 358.00	€ 648.00	€ 367.00	€ 606.00	€ 367.00	€ 606.00	€ 367.00	€ 606.00	€ 367.00	
Total:	€ 995.00	€ 544.00	€ 409.00	€ 409.00	€ 358.00	€ 648.00	€ 367.00	€ 606.00	€ 367.00	€ 606.00	€ 367.00	€ 606.00	€ 367.00	

XL184-311	Crossover Phase													
	Week 41 Day 1 (W41D1) (+ 5 days)	Week 45 Day 1 (W45D1) (+ 5 days)	Week 49 Day 1 (W49D1) (+ 5 days)	Week 53 Day 1 (W53D1) (+ 5 days)	Week 57 Day 1 (W57D1) (+ 5 days)	Week 61 Day 1 (W61D1) (+ 5 days)	Week 65 Day 1 (W65D1) (+ 5 days)	Week 69 Day 1 (W69D1) (+ 5 days)	Week 73 Day 1 (W73D1) (+ 5 days)	Week 77 Day 1 (W77D1) (+ 5 days)	30 Day Post Treatment Follow-Up (+ 14 Days)	Extended Follow-Up Clinic Visit	Extended Follow-Up Phone Call Only	
Informed Consent														
Interval Medical History														
Physical Examination + Weight														
Symptom Directed Examination														
Vital Signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ECOG Performance Status	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-Lead ECG														
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Additional Cancer Treatment, Survival Status														
Principal Investigator	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Study Coordinator/Research Nurse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Data Management - Data Entry (EDC)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Study Assessments Sub-Total:	€ 543.00	€ 313.00	€ 543.00	€ 313.00	€ 313.00	€ 543.00	€ 313.00	€ 313.00	€ 543.00	€ 313.00	€ 583.00	€ 271.00	€ 34.00	
Central Laboratory Assessments:														
Hematology Panel	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Serum Chemistry Panel	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PT/INR and PTT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urine Chemistry Includes UPCR	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Thyroid Function Test (TSH, Free T4/Free T3 Screening only)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Sample preparation and shipment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Central Laboratory Assessment Sub-Total:	€ 63.00	€ 54.00	€ 63.00	€ 54.00	€ 63.00	€ 54.00	€ 63.00	€ 54.00	€ 63.00	€ 54.00	€ 63.00	€ 0.00	€ 0.00	
Study Assessments & Central Laboratory Sub-Total:	€ 606.00	€ 367.00	€ 606.00	€ 367.00	€ 376.00	€ 597.00	€ 376.00	€ 367.00	€ 606.00	€ 367.00	€ 646.00	€ 271.00	€ 34.00	
Total:	€ 606.00	€ 367.00	€ 606.00	€ 367.00	€ 376.00	€ 597.00	€ 376.00	€ 367.00	€ 606.00	€ 367.00	€ 646.00	€ 271.00	€ 34.00	

Total Per Subject: (Excludes Extended Follow-Up)	€ 11,840.00
Total Per Subject: (Includes Extended Follow-Up)	€ 12,145.00

Additional study assessments paid upon completion and receipt of an invoice (verified not applied to these costs, 15% indirect not applicable to this section only)											
CT Chest with contrast	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00	€ 461.00
CT Chest without contrast	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00	€ 276.00
CT Abdomen with contrast	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00
CT Abdomen without contrast	€ 362.00	€ 362.00	€ 362.00	€ 362.00	€ 362.00	€ 362.00	€ 362.00	€ 362.00	€ 362.00	€ 362.00	€ 362.00
CT Pelvis with contrast	€ 365.00	€ 365.00	€ 365.00	€ 365.00	€ 365.00	€ 365.00	€ 365.00	€ 365.00	€ 365.00	€ 365.00	€ 365.00
CT Pelvis without contrast	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00	€ 267.00
CT Neck with contrast	€ 438.00	€ 438.00	€ 438.00	€ 438.00	€ 438.00	€ 438.00	€ 438.00	€ 438.00	€ 438.00	€ 438.00	€ 438.00
CT Neck without contrast	€ 308.00	€ 308.00	€ 308.00	€ 308.00	€ 308.00	€ 308.00	€ 308.00	€ 308.00	€ 308.00	€ 308.00	€ 308.00
CT Chest, Abdomen, and Pelvis with contrast	€ 683.00	€ 683.00	€ 683.00	€ 683.00	€ 683.00	€ 683.00	€ 683.00	€ 683.00	€ 683.00	€ 683.00	€ 683.00
CT Chest, Abdomen, and Pelvis without contrast	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00	€ 524.00
MRI Chest with contrast	€ 597.00	€ 597.00	€ 597.00	€ 597.00	€ 597.00	€ 597.00	€ 597.00	€ 597.00	€ 597.00	€ 597.00	€ 597.00
MRI Chest without contrast	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00	€ 419.00
MRI Abdomen with contrast	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00	€ 502.00
MRI Abdomen without contrast	€ 367.00	€ 367.00	€ 367.00	€ 367.00	€ 367.00	€ 367.00	€ 367.00	€ 367.00	€ 367.00	€ 367.00	€ 367.00
MRI Pelvis with contrast	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00	€ 440.00
MRI Pelvis without contrast	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00	€ 300.00
MRI Neck with contrast	€ 724.00	€ 724.00	€ 724.00	€ 724.00	€ 724.00	€ 724.00	€ 724.00	€ 724.00	€ 724.00	€ 724.00	€ 724.00
MRI Neck without contrast	€ 431.00	€ 431.00	€ 431.00	€ 431.00	€ 431.00	€ 431.00	€ 431.00	€ 431.00	€ 431.00	€ 431.00	€ 431.00
CT Brain with contrast	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00
MRI Brain with contrast	€ 449.00	€ 449.00	€ 449.00	€ 449.00	€ 449.00	€ 449.00	€ 449.00	€ 449.00	€ 449.00	€ 449.00	€ 449.00
MRI Brain without contrast	€ 311.00	€ 311.00	€ 311.00	€ 311.00	€ 311.00	€ 311.00	€ 311.00	€ 311.00	€ 311.00	€ 311.00	€ 311.00
RECIST	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00	€ 16.00
Bone Scan (Whole Body)	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00
Limiting CT Preparation and Transfer	€ 20.00	€ 20.00	€ 20.00	€ 20.00	€ 20.00	€ 20.00	€ 20.00	€ 20.00	€ 20.00	€ 20.00	€ 20.00
12-Lead ECG with additional tracing (if clinically indicated, tracing only)	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00	€ 14.00
Health Care Resources Utilizations	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00
Urinalysis	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00	€ 5.00
24 Hour Urine Protein, if clinically indicated	€ 25.00	€ 25.00	€ 25.00	€ 25.00	€ 25.00	€ 25.00	€ 25.00	€ 25.00	€ 25.00	€ 25.00	€ 25.00
Fasting Serum Glucose, if clinically indicated and pre-approved by Sponsor	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00	€ 0.00
Serum Pregnancy Test (Serum at Screening and WID), Serum or Urine at subsequent visits	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00
Urine Pregnancy Test	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00	€ 11.00
Additional Assessments (MRI or CT) for Subjects with Known Brain Metastasis											
CT Brain with contrast	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00	€ 381.00
CT Brain without contrast	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00	€ 275.00
MRI Brain with contrast	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00	€ 671.00
MRI Brain without contrast	€ 490.00	€ 490.00	€ 490.00	€ 490.00	€ 490.00	€ 490.00	€ 490.00	€ 490.00	€ 490.00	€ 490.00	€ 490.00
Additional Assessments for Subjects with Known Bone Metastasis and Are Also to be Performed for Clinical Studies/Indicators of New Bone Metastasis											
Bone Scan (Whole Body)	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00	€ 246.00
Pharmacy Costs											
Calcium/Pivone Dosing: Dispense/return of oral study drug	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00
and compliance accounting	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00	€ 19.00



XL184-311	Maintenance Phase Study Period/Visit	
	While Subject is Receiving Study Treatment (Until Treatment Permanently Discontinued) ¹	Post-Treatment Follow-Up Visit ²
Study Treatment Dispensing and Drug Accountability	Every 4 Weeks	Return of all unused medication
Study Treatment (Subject Self-Administered, Daily)		
Safety Evaluation (Clinical Exam and Local Laboratory Assessments per standard of care, frequency per standard of care)	Frequency Per Standard	Frequency Per Standard
Reporting of SAE's and other Reportable Events (pregnancy and medication error with sequelae) - as necessary	(X)	(X)
Reporting of adverse events (serious or not) - as necessary: • leading to cabozantinib treatment discontinuation • leading to cabozantinib dose modification (i.e., causing cabozantinib to be withheld or reduced)	(X)	(X)
Tumor Assessments (Imaging methods per standard of care, frequency per standard of care)	Frequency Per Standard	
	Sub-Total:	€ 55.00
	Total:	€ 55.00

¹ Subjects will continue to receive study treatment until protocol-defined discontinuation has been met. Subjects are to undergo periodic safety assessments (local laboratory and tumor assessments) per institutional standard of care to ensure subject safety. Subjects to receive study medication every 4 weeks. Reporting of Adverse Event (serious or not) to occur per protocol requirements.

No data are to be entered into eCRFs. Central laboratory samples are not be obtained. Local laboratory results, ECG and/or tumor assessment radiographic images are not be to submitted to vendors.

² Post-treatment follow-up visit 30 days (+14 days) after the decision to discontinue study treatment. Subjects should return all unused study medication and should undergo a safety evaluation per standard of care and as clinically directed in the opinion of the PI.