



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Deliberazione n. 153

del 10-02-2021

Oggetto: Emendamento n. 3 della convenzione economica stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico P. Giaccone e per essa l'U.O.C. di Gastroenterologia e Intercept Pharmaceuticals Inc per lo svolgimento di una sperimentazione clinica dal titolo: "Studio multicentrico di fase 4, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, sulla valutazione dell'effetto dell'acido obeticolico sui risultati clinici in pazienti affetti da colangite biliare primitiva" Prot. 747-302- Sperimentatore Principale Prof. V. Di Marco.

DIREZIONE GENERALE

**Il Responsabile dell'Ufficio atti deliberativi e
Collegio Sindacale**

Area Gestione Economico - Finanziaria

Autorizzazione spesa n.

Del

Conto di costo _____

NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di
contabilità

**Il Responsabile dell'Area Gestione
Economico - Finanziaria**

**Il Commissario Straordinario
Ing. Alessandro Caltagirone**

Ai sensi del D.A. n.599 dell'01 luglio 2020

Con l'intervento, per il parere prescritto dall'art. 3 del D.L.vo n. 502/92

così come modificato dal D.L.vo n. 517/93 e dal D.L.vo n. 229/99

del Direttore Amministrativo Dott. Santo Naselli

Svolge le funzioni di segretario verbalizzante

Sig.ra Grazia Scalici



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Delibera n. 153 del 10-02-2021

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, con la quale prevede che ciascuna delle regioni provveda, entro il 30 giugno 2013, a riorganizzare i Comitati Etici istituiti nel proprio territorio, attribuendo a ciascun Comitato una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti;
- VISTO** Il decreto dell'08.02.2013, del Ministero della Salute recante misure relative ai criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici;
- VISTO** Il Decreto dell'Assessorato delle Salute, della Regione Siciliana, n. 1360/2013, con il quale, in ottemperanza alle disposizioni indicate al comma 10, articolo 12, del D.L. 13/09/2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012. N. 189, si è provveduto al riordino dei Comitati Etici della Regione;
- VISTA** La delibera n. 1149 del 21.12.2016 di rinnovo del Comitato Etico Palermo 1.
- VISTA** la nota del 18.11.2009 prot. n.3277, concernente" attività professionali a pagamento richieste da terzi all'Azienda";
- PRESO ATTO** Che in data 19/05/2016 le parti hanno sottoscritto un contratto per l'esecuzione dello studio dal titolo: **"Studio multicentrico di fase 4, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, sulla valutazione dell'effetto dell'acido obeticolico sui risultati clinici in pazienti affetti da colangite biliare primitiva"** Prot. 747-302;



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

VISTO Il verbale del Comitato Etico Palermo 1 del 25/11/2020 di approvazione dell'emendamento al protocollo versione 6 del 5 Novembre 2019;

CONSIDERATO Che a seguito del suddetto emendamento si rende necessario modificare la convenzione originale per aggiungere alcune voci fatturabili nel budget inserito nel contratto sostituendo l'Appendice 1 del contratto originale con l'Appendice 1 accluso nell'emendamento 3;

che la Intercept Pharmaceuticals Inc ha autorizzato la Syneos Health LLC (già INC Research LLC) a subentrare totalmente nel contratto, pertanto qualsiasi riferimento nella convenzione a INC Research dovrà essere riferita a Syneos Health LLC;

Il parere favorevole del Direttore Amministrativo così come prescritto dall'art.3 del D. L.vo n. 502/92, così come modificato dal D.L. n.517/93 e dal D. L.vo 229/99.

Per i motivi in premessa citati che qui si intendono ripetuti e trascritti

DELIBERA

Di procedere alla sottoscrizione dell'emendamento n. 3 alla Convenzione economica stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Gastroenterologia e la Intercept Pharmaceuticals Inc, per la conduzione di una sperimentazione dal titolo: **"Studio multicentrico di fase 4, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, sulla valutazione dell'effetto dell'acido obeli colico sui risultati clinici in pazienti affetti da colangite biliare primitiva"**. Prog. 747-302, che modifica la convenzione economica originale nella parte relativo al budget e condizioni di pagamento (emendamento 2) e nella parte relativo al subetro della Societa' Syneos Health LLC (già INC Research LLC).



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Il Direttore Amministrativo
Dott. Santo Naselli

Il Commissario Straordinario
Ing. Alessandro Callagironi

Segretario Verbalizzante

PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione, per gli effetti dell'art. 53 comma 2 L.R. n. 30 del 03/11/1993, in copia conforme all'originale, è stata pubblicata in formato digitale all'albo informatico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico a decorrere dal giorno 16-02-2021 e che nei 15 giorni successivi:

- non sono pervenute opposizioni
- sono pervenute opposizioni da _____

Il Funzionario Responsabile

Notificata al Collegio Sindacale il _____

DELIBERA NON SOGGETTA AL CONTROLLO

- Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4, comma 8 della L. n. 412/1991 e divenuta:

ESECUTIVA

- Decorso il termine (10 giorni dalla data di pubblicazione ai sensi dell'art. 53, comma 6, L.R. n. 30/93
- Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4 comma 8, della L. n. 412/1991 e divenuta:

IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA

Ai sensi dell'art. 53, comma 7, L.R. 30/93

Il Funzionario Responsabile

ESTREMI RISCONTRO TUTORIO

- Delibera trasmessa, ai sensi della L.R. n. 5/09, all'Assessorato Regionale Salute in data _____ prot. n. _____

SI ATTESTA

Che l'Assessorato Regionale Salute, esaminata la presente deliberazione:

- Ha pronunciato l'approvazione con atto prot. n. _____ del _____ come da allegato
- Ha pronunciato l'annullamento con atto prot. n. _____ del _____ come da allegato
- Delibera divenuta esecutiva con decorrenza del termine previsto dall'art. 16 della L. R. n. 5/09 dal _____

Il Funzionario Responsabile

**AMENDMENT No. 3 TO AGREEMENT
REGARDING CONDITIONS AND
METHODS FOR CARRYING OUT THE
CLINICAL TRIAL**

**"A Phase 4, Double-Blind, Randomized,
Placebo-Controlled, Multicenter Study
Evaluating the Effect of Obeticholic Acid
on Clinical Outcomes in Subjects with
Primary Biliary Cholangitis"**

**Protocol 747-302
("Amendment No. 3")**

This Amendment No. 3 will be effective as of the date of the last signature of the Parties (the "**Amendment no. 3 Effective Date**") by and between:

The "Paolo Giaccone" Polyclinic University Hospital (hereinafter referred to as the "**Hospital**") with offices in Palermo (Italy), Via del Vespro 129, Tax ID/VAT no. 05841790826, in the person of the Extraordinary Commissioner, Dr. Alessandro Caltagirone

and

Intercept Pharmaceuticals, Inc., with its principal office and place of business at 10 Hudson Yards, 37th Floor, New York, New York 10001 USA – Federal Tax ID 22-3868459, (hereinafter indicated as "**Sponsor**") which – by separate agreement - has authorized to sign this Amendment Syneos Health, LLC with registered office in the United States at 1030 Sync Street, Morrisville, North Carolina 27560 USA (formerly INC Research, LLC with a principal place of business in the United States at 3201 Beechleaf Court, Suite 600, Raleigh, North Carolina 27604-1547 USA), including its affiliates and subsidiaries (hereinafter collectively and

**EMENDAMENTO n. 3 DELLA
CONVENZIONE CONCERNENTE
CONDIZIONI E MODALITA' PER
L'ESECUZIONE DELLA
SPERIMENTAZIONE CLINICA**

**"Studio multicentrico di fase 4, in doppio
cieco, randomizzato, controllato con
placebo, sulla valutazione dell'effetto
dell'acido obeticholico sui risultati clinici in
pazienti affetti da colangite biliare
primitiva"**

**Protocollo 747-302
("Emendamento n. 3")**

Questo Emendamento n. 3 sarà efficace a partire dalla data dell'ultima firma delle Parti ("**Data Effettiva Emendamento n. 3**") da e tra:

L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" (di seguito per brevità "**Azienda**") con sede in Palermo (Italia), Via del Vespro 129, C.F./P.I. 05841790826, nella persona del Commissario Straordinario, Dr. Alessandro Caltagirone

e

Intercept Pharmaceuticals, Inc., con sede principale e operativa in 10 Hudson Yards, 37th Floor, New York, New York 10001 Stati Uniti d'America – Federal Tax ID 22-3868459 (di seguito indicato come "**Promotore**"), che - per mezzo di un accordo separato - ha debitamente autorizzato Syneos Health, LLC, una società di ricerca a contratto, con sede presso 1030 Sync Street, Morrisville, North Carolina 27560 Stati Uniti d'America (già INC Research, LLC con sede in 3201 Beechleaf Court, Suite 600, Raleigh, North Carolina 27604-1547 Stati Uniti d'America), incluse le sue affiliate e sussidiarie (di seguito collettivamente e singolarmente definite come

individually referred to as “CRO”), by the virtue of a delegation letter dated 6 June 2019.

Sponsor and Hospital hereinafter referred individually as a “Party” and collectively as the “Parties”

RECITALS

WHEREAS, the Parties have entered into a clinical trial agreement effective as of 19 May 2016 and, subsequently, signed an Amendment no. 1 on 31 July 2017, and an Amendment no. 2 on 21 March 2019 (contract, amendment no. 1 and amendment n. 2 hereinafter collectively defined “**Agreement**”) for the performance of services relating to the clinical trial with Protocol no. 747-302 (hereinafter the “**Protocol**”)

WHEREAS, as a result of Protocol Version 6, dated 5 November 2019, it becomes necessary to amend the Agreement to include additional invoiceable items in the budget into the Agreement;

WHEREAS, as of 02 January 2019, INC Research, LLC has change its legal name and place of business as follows: Syneos Health, LLC, at 1030 Sync Street Morrisville, North Carolina 27560 USA; and as of 03 January 2019, INC Research UK Limited has change its legal name into Syneos Health UK Limited;

NOW, THEREFORE, subject to the full execution of this Amendment no. 3 and in accordance with the terms of the Agreement, the Parties hereby agree to amend the Agreement, as follows:

“CRO”), come risulta dalla lettera di delega datata 06.06.2019.

Promotore e Azienda di seguito definiti individualmente come “Parte” e collettivamente come “Parti”

PREAMBOLO

PREMESSO CHE, le Parti hanno stipulato in data 19 Maggio 2016 un contratto per sperimentazione clinica e, successivamente, firmato un Emendamento n. 1 in data 31 Luglio 2017, un Emendamento n. 2 in data 21 March 2019 (contratto, emendamento n. 1 e emendamento n. 2 collettivamente definiti, di seguito, “**Contratto**”) per lo svolgimento di servizi correlati alla sperimentazione clinica con codice protocollo n. 747-302 (di seguito, il “**Protocollo**”)

PREMESSO CHE, a seguito di Protocollo Versione 6, datata 5 Novembre 2019, è divenuto necessario emendare il Contratto per aggiungere alcune voci fatturabili nel budget inserito nel Contratto;

PREMESSO CHE, a partire dal 2 Gennaio 2019, INC Research, LLC ha cambiato la sua denominazione legale e sede principale come segue: Syneos Health, LLC, at 1030 Sync Street Morrisville, North Carolina 27560 Stati Uniti d’America; e a partire dal 3 Gennaio 2019, INC Research UK Limited ha cambiato la sua denominazione legale in Syneos Health UK Limited;

TUTTO CIO’ PREMESSO, fatta salva la firma del presente Emendamento n. 3 e ai sensi dei termini del Contratto, le Parti accettano di emendare il Contratto come segue:


<p>1. The Parties agree to delete in its entirety and replace Appendix 1 (Trial Budget-Protocol 747-302) of the Agreement (including Appendix A-1 of the Amendment no. 2) Appendix 1 (Budget and Payment Terms) attached hereto and incorporated to this Amendment No. 3. The revised Budget and payment terms under this Amendment No. 3 shall be effective upon Sponsor's receipt of the Ethic Committee's written approval of the Protocol Version 6, dated 5 November 2019.</p>	<p>1.Le Parti concordano di eliminare integralmente e sostituire l'Appendice 1 (Budget per la Sperimentazione-Protocollo 747-302) del Contratto (incluso l'Appendice A-1 dell'Emendamento n. 2) con l'Appendice 1 (Budget e Termini di Pagamento) accluso e incorporato al presente Emendamento n. 3. Budget e termini di pagamento rivisti ai sensi del presente Emendamento n. 3 saranno efficaci a partire da quando il Promotore riceverà dal Comitato Etico l'approvazione scritta del Protocollo Versione 6, datata 5 Novembre 2019.</p>
<p>2. The Parties also agree that:</p> <p>a) any and all references into the Agreement to INC Research, LLC shall refer to Syneos Health, LLC with principal place of business at 1030 Sync Street Morrisville, North Carolina 27560 USA;</p> <p>b) any and all references into the Agreement to INC Research UK Limited shall refer to Syneos Health UK Limited and that, consequently, at Point 4.1 (b) of Article 4 "Obligations of the Parties" of the Agreement the following email address: SM_InvestigatorPayments@INCRResearch.com is replaced by SM_InvestigatorPayments@Syneoshealth.com</p>	<p>2.Le Parti inoltre concordano che:</p> <p>a) ogni e qualsiasi riferimento nella Convenzione a INC Research, LLC dovrà essere riferita a Syneos Health, LLC con sede principale in 1030 Sync Street Morrisville, North Carolina 27560 Stati Uniti d'America;</p> <p>b) ogni e qualsiasi riferimento nel Contratto a INC Research UK Limited dovrà essere riferito a Syneos Health UK Limited e che, conseguentemente, al Punto 4.1 (b) dell'Articolo 4 "Obbligazioni delle Parti" del Contratto il seguente indirizzo email SM_InvestigatorPayments@INCRResearch.com è sostituito con: SM_InvestigatorPayments@Syneoshealth.com</p>
<p>3. Except as specifically modified herein, all amendments, attachments, exhibits, tables, terms and conditions of the Agreement shall continue in full force and effect. This Amendment no. 3, together with the Agreement constitutes the entire agreement between the Parties hereto regarding the subject matter thereof and supersedes any prior or contemporaneous agreement, understanding or negotiations. Any capitalized term used herein and not otherwise defined will have the same meaning as set forth in the Agreement</p>	<p>3.Fatta eccezione per le modifiche espressamente indicate nel presente testo, tutti gli emendamenti, allegati, documenti, tabelle, termini e condizioni del Contratto continueranno ad essere pienamente validi e in vigore. Il presente Emendamento n. 3, unitamente al Contratto, costituisce l'intero accordo tra le Parti ivi menzionate circa l'oggetto in questione e sostituisce qualsiasi accordo, intesa o negoziazione precedente o contemporanea. Tutti i termini in maiuscola ivi utilizzati e non altrimenti definiti avranno lo stesso significato attribuito loro nel Contratto e</p>

and the terms of this Amendment No. 3 shall prevail.	prevarranno i termini del presente Emendamento n.3.
IN WITNESS WHEREOF, each Party hereto has executed this Amendment No. 3 by a duly authorized representative as of the Amendment No. 3 Effective Date set forth above.	A TESTIMONIANZA DI QUANTO SOPRA, ciascuna Parte ha sottoscritto il presente Emendamento n. 3 mediante un rappresentante debitamente autorizzato a partire dalla Data Effettiva Emendamento n. 3 di cui sopra.

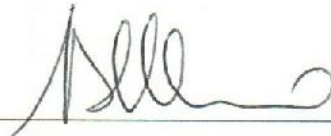
Intercept Pharmaceuticals, Inc. (signed by Syncos Health, LLC on behalf of Intercept Pharmaceuticals, Inc.)/ Intercept Pharmaceuticals, Inc. (firmato da Syneos Health, LLC per conto di Intercept Pharmaceuticals, Inc.)
 Assoc. Director, SSU & Regulatory
 O'Neal Herman

Date/Data: 23-Dec-2020 Signature/Firma: 

For the "Paolo Giaccone" Polyclinic University Hospital / Per l'Azienda Ospedaliera
 Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"
 The Extraordinary Commissioner /Il Commissario Straordinario
 Dr. Alessandro Caltagirone

Date/Data: 10-02-2021 Signature/Firma: 

For acknowledgement and acceptance of what falls within his responsibility/Per presa visione
 e accettazione di quanto di propria competenza
 The Investigator/Lo Sperimentatore
 Dr. Vito Di Marco

Date/Data: 10/02/2021 Signature/Firma: 

*Duty stamp paid virtually by Syneos Health Italy S.r.l. Authorisation of "Agenzia delle Entrate – Direzione Provinciale di Varese, Ufficio Territoriale di Saronno" no. 112/BV of 10.04.2020 /
 Imposta di Bollo assolta in modo virtuale da Syneos Health Italy S.r.l. Autorizzazione Agenzia delle Entrate – Direzione Provinciale di Varese, Ufficio Territoriale di Saronno – n. 112/BV del 10.04.2020*

APPENDIX 1 (BUDGET AND PAYMENT TERMS) / APPENDICE 1 (BUDGET E TERMINI DI PAGAMENTO)

Budget

Procedure	Unit cost	Year 1										Year 2 Through End of Study					
		Screen	Screen 2	Days 1 for Study Activity per Ex. v. 3.1	M1	M2	M3	M6	M9	M12	3M Continued Follow-up	6M Continued Follow-up	9M Continued Follow-up	12M Continued Follow-up	EOT/EOS		
Informed Consent, Medical and Disease History, Cirrhosis Status Assessment, Inclusion/Exclusion	€ 50.00	1															
Physical Exam - Height as applicable per Protocol	€ 75.00	1			1	1		1				0				1	1
Assessments for Child-Pugh Score	€ 15.00	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Assessments for Mayo Risk Score	€ 15.00	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Randomization	€ 20.00			1													
Vital Signs (including weight)	€ 10.00	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12-Lead Electrocardiogram	€ 75.00	1															
Adverse Events and Con meds	€ 40.00	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Study Medication: dispensing, accountability (includes diary dispensation/review) and administration	€ 60.00			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Specimen Collection and Processing: Serum Chemistry/Hematology/Coagulation/Pregnancy if applicable	€ 20.00	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Specimen Collection and Processing: Hepatic Biomarkers	€ 20.00			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Urinalysis	€ 8.00	1		1													
Urine Pregnancy Test	€ 8.00	1		1													
Coordinator Fee	€ 75.00	1.5		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1.25	1.25
Investigator Fee	€ 120.00	1.25		0.5	0.5	0.5	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
Sub-Total Per Visit:		€ 578.50	€ 195.00	€ 351.00	€ 390.00	€ 390.00	€ 345.00	€ 420.00	€ 345.00	€ 521.75	€ 315.00	€ 345.00	€ 315.00	€ 315.00	€ 521.75	€ 521.75	€ 521.75
Institutional Overhead:	15%	€ 86.78	€ 29.25	€ 52.65	€ 58.50	€ 58.50	€ 51.75	€ 63.00	€ 51.75	€ 78.26	€ 47.25	€ 51.75	€ 47.25	€ 47.25	€ 78.26	€ 78.26	€ 78.26
Total Per Visit:		€ 665.28	€ 224.25	€ 403.65	€ 448.50	€ 448.50	€ 396.75	€ 483.00	€ 396.75	€ 600.01	€ 362.25	€ 396.75	€ 362.25	€ 362.25	€ 600.01	€ 600.01	€ 600.01

Estimated Total Per Patient Year 1: € 4,066.69
 Estimated Total Per Patient Year 2-8: € 12,648.85
 Estimated Total Per Completed Patient: € 16,715.54

Please note: Totals listed are estimates only. Should Study duration extend beyond eight (8) years; the budget will not require amending.

Additional Invoiceable Costs ** (includes Institutional overhead)	Fees
Start-up fee	€ 1,200.00
Study Closeout, Document Archiving for 10 years after conclusion of Study at Institution (payable following study closeout visit)	€ 350.00
Screen Fail - Flat Fee	€ 332.64
Unscheduled Visit - Flat Fee	€ 200.00
Repeat Screening laboratory Collection (In the event that the 2 screening bilirubin or ALP assessments differ by $\geq 30\%$, and a third confirmatory sample is required to be collected)	€ 178.00
Optional unscheduled titration visit for subjects following the modified dosing regimen	€ 40.00
Post-Titration Visits - If applicable - after 3 months and one month after Titration (note: Physical exam added with protocol V4, which contributed to the increase in the visit cost) - or as directed in the current approved version of the Protocol	€ 448.50
Transient Elastography (TE) Fibrosan - @ Day 0, Every 6 months and EOT - Or as directed in the current approved version of the Protocol (@ Sites where Device is available)	€ 125.00
Specimen Collection M9 (includes all timepoints) - PK assessment - Subset of Subjects who volunteer to participate	€ 50.00
Consent and Collection - Genetics Study @ Day 0, Year 1, Year 3, Year 5, Year 7, and every other year thereafter and EOT/EOS - Or as directed in the current approved version of the Protocol	€ 30.00
Hepatocellular Carcinoma - A 2nd imaging modality will be reimbursed (Upon receipt of invoice with supporting documentation)	TBD
Study Specific Endoscopy - @ Day 0 and then Annually - Or as directed in the current approved version of the Protocol (@ Sites where Device is available). Includes overhead, physician, facility, and anesthesia fees. Note: Additional endoscopies performed per standard of care (SOC) are not eligible for reimbursement.	€ 800.00
Study Specific Gallbladder Assessment at Screening Visit 2, Hepatic Ultrasound @ Screening Visit 2, Every 6 months and EOT - Or as directed in the current approved version of the Protocol (@ Sites where Device is available, or at referral site arranged by site) - Includes overhead Note: Additional ultrasounds performed per standard of care (SOC) are not eligible for reimbursement, unless it meets the criteria for 2nd imaging modality noted in the above invoiceables.	€ 75.00
Post-Study Discontinuation Contact Visit to Assess Study Outcomes: Invoiceable every 6 months until subject withdraws consent or study is terminated by sponsor - Or as directed in the current approved version of the Protocol. Only applies to subjects who consent to be contacted every 6 months and consent to continued access to medical record post study discontinuation for study outcome reporting.	€ 30.00
Post-Study Discontinuation Record Review to Assess for Study Outcomes. Invoiceable on a monthly basis, until subject withdraws consent or study is terminated by sponsor - Or as directed in the current approved version of the Protocol. Only applies to subjects who consent to continued access to medical record post study discontinuation for study outcome reporting.	€ 5.00
Specimen Collection and Processing (central): Serum Amylase/Lipase if subject experiences acute pancreatitis or cholecystitis	€ 20.00
Local laboratory collection (Serum Amylase if subject experiences acute pancreatitis or cholecystitis).	€ 7.00
Local laboratory collection (Serum Lipase if subject experiences acute pancreatitis or cholecystitis).	€ 10.00
Local laboratory collection (chemistry, hematology, and coagulation panel) option associated M1, M2 and post titration visits (Or as directed in the current approved version of the Protocol). If this alternate visit implementation method is used, any cost for local laboratory fees that exceed the central laboratory collecting fee allocated at the M1, M2 or Post Titration visit will be reimbursed upon receipt of invoice with supporting documentation (e.g. invoice from local laboratory who performed the analysis).	TBD

PI: Dr. Vito Di Marco | Institution: Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" | Intercept Pharmaceuticals, Inc. | Protocol 747-302

Doc Name: Amendment 3 to Clinical Trial Agreement | Doc Final: [18/SEP/2020]

Additional Invoiceable*** Costs (not including overhead)	
One-time fee, to be paid upon invoice as a standard payment to support additional effort related to database migrations (examples of effort include training, rework due to changes in forms resulting in data queries system) during the Blackout/transition phase.	€ 150.00
Study Continuity Activities, per hour with a cap of 100 hours, pro rata paid upon invoice for site effort related to remote monitoring, interim analysis, home visits for labs, and supporting recruitment and retention efforts.***	Euro .25 per hour, with a maximum of 100 hours

***Site coordinator to track down a sample table used/left hours, which will be submitted alongside with the invoice to support the costs

Confirmation of Progression to Cirrhosis (Protocol Version 4). One-time fee, to be reimbursed based on actual procedures performed. The below procedures will only apply for subjects identified as noncirrhotic at baseline, who display signs or symptoms associated with progression to cirrhosis during the course of the study	
Transient Elastography Fibroscan® TE Assessment (where available)	€ 125.00
Liver biopsy (centrally read) - Unless not medically indicated	€ 1,200.00
Central lab collection (ELF and aspartate aminotransferase to platelet ratio index [APRI])	€ 20.00

Unscheduled procedures required for close follow included in protocol version 5	
Safety - 6 Week Blood (or alternate frequency) draws (per draw) - As directed in the current approved version of the Protocol. <u>ON SITE</u> Blood Draws	€ 20.00
Safety - 6 Week Blood draws (per draw) - As directed in the current approved version of the Protocol. <u>LOCAL LAB</u> Blood Draws (Site to submit anonymized invoice for charges from local labs along with supporting anonymized receipts)	TBD
Safety - 6 Week Blood(or alternate frequency) draws (per draw) draws (per off site draw) - As directed in the current approved version of the Protocol. <u>REIMBURSEMENT TO SITE</u>	€ 20.00
Unscheduled Safety Visits - Per assessment completed - As directed in the current approved version of the Protocol	TBD
Physical Exam	€ 86.25
2 Week Phone Contacts (per contact) - As required in the current approved version of the Protocol	€ 10.00

*****Close Monitoring fee are only applicable if the draws, physical exams, or the contacts happen outside of the regular, scheduled, visits

Payment Terms / Termini di Pagamento

PAYMENTS* TO HOSPITAL/ I PAGAMENTI* AL ALL'AZIENDA	
Payee Name:/Nome del Beneficiario	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"
Payee Address:/Indirizzo del Beneficiario	Via del Vespro 129 , Palermo (Italy)
VAT number:/Partita IVA	05841790826
Email address for remittance information:/ Indirizzo email per informazioni sulle fatture	<p>Statement for the issuance of the invoices to be sent to/Riepilogo per l'emissione delle fatture da inviare a: Ms./Sig.ra Grazia Scalici Tel 091 6555210 - 091 6555211 Fax/0916553747 E-MAIL bioetica@policlinico.pa.it</p> <p>For all information related to the billing of clinical studies please contact:/ Per ogni informazione relativa alla fatturazione degli studi clinici si prega contattare: Lorenzo Massimiliano Tel: 091 6555524 Fax 091 6555550 E-mail: max uni@yahoo.it</p>
Electronic Fund Transfer Information	
Bank Name: / Nome banca	Banca Nazionale del Lavoro S.p.A.
Bank Address: /Indirizzo Banca	Via Roma n. 297 - Palermo, Italy
IBAN:	IT86P0100504600000000218030
SWIFT Code /Codice SWIFT	BNLIITRR
Payment Reference /Riferimento per il pagamento:	747-302
<p>In case of changes in the Payee's bank account details, Payee is obligated to inform CRO in writing, but no amendment to the Project Agreement or Clinical Trial Agreement shall be required./ In caso di cambiamenti nei dettagli bancari dell'Azienda, L'Azienda deve informare la CRO per iscritto, ma non sarà necessario emendare la Convenzione.</p>	

**All payments will be made in the currency indicated in the Budget./*Tutti i pagamenti saranno effettuati nella valuta indicate nel Budget.*

Payment Information/ Informazioni sul pagamento

- 1. Start up Payment:** The start-up payment, as indicated into the Budget, will be payable to the Hospital within sixty (60) days of the invoice receipt, after completion of the initiation visit. Half (50%) of the study start-up payment is refundable to CRO, on behalf of the Sponsor, if no subjects are enrolled.

Pagamento all'avvio della Sperimentazione: Il pagamento all'avvio della Sperimentazione, come indicato nel Budget, sarà pagabile all'Azienda entro sessanta (60) giorni dal ricevimento della fattura, dopo il completamento della visita di inizio Sperimentazione. La metà (50%) del pagamento all'avvio della Sperimentazione sarà rimborsabile alla CRO, per conto del Promotore, nel caso in cui non siano arruolati soggetti nella Sperimentazione.
- 2. Interim Patient Payments:** Invoices will be verified based on enrollment and complete subject visit data entered into EDC by the Hospital. CRO, on behalf of the Sponsor, will pay ninety percent (90 %) of amounts earned [that is, payment will be subject to a ten percent (10 %) withholding by CRO, on behalf of the Sponsor, for final payment as described below]. Invoices must reflect deduction of ten percent (10 %) withholding. Interim payment invoices will be paid within sixty (60) days from the invoice receipt .

Pagamenti intermedi: : Le fatture saranno verificate in base all'arruolamento e alle visite complete dei pazienti inserite in EDC (CRF elettronica) dall'Ente. CRO, per conto del Promotore, pagherà il novanta per cento (90%) dell'importo maturato [cioè, il pagamento sarà oggetto di un dieci per cento (10%) di ritenuta da parte della CRO, per conto del Promotore, per il pagamento finale come descritto di seguito. Le fatture dovranno riflettere la ritenuta del 10 per cento (10%). Le fatture relative ai pagamenti intermedi saranno pagate entro sessanta (60) giorni dalla ricezione della fattura.
- 3. Final Payment:** The final payment will be equal to the remaining ten percent (10 %) and will be paid, within sixty (60) days from the invoice receipt, after database lock and completion of the closeout visit. Hospital will submit invoice for the remaining ten percent (10 %) within ninety (90) days of completion of the closeout visit. Hospital shall have thirty (30) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies during the course of the Trial.

Pagamento finale: Il pagamento finale corrisponderà al rimanente dieci per cento (10%) e sarà pagato, entro sessanta (60) giorni dalla ricezione della fattura, dopo il database lock e il completamento della visita di chiusura. L'Azienda invierà la fattura del rimanente dieci per cento (10%) entro novanta (90) giorni dall'effettuazione della visita di chiusura. L'Azienda avrà a disposizione trenta (30) giorni dal ricevimento del pagamento finale per contestare eventuali discrepanze nel pagamento nel corso della Sperimentazione.
- 4. Other Fees:** Payments for all pre-approved, one-time fees will be made within sixty (60) days of receipt of itemized invoices. The study closeout and document archiving fee will be paid within sixty (60) days from the receipt of invoice, following completion of the closeout visit.

CRO, on behalf of the Sponsor, reserves the right to refuse reimbursement of invoices and/or payment requests received after ninety (90) days of the date in which the expense was incurred. **Altri compensi:** I pagamenti di tutti i compensi occasionali pre-approvati saranno effettuati entro quarantacinque (45) giorni dalla ricezione di una fattura dettagliata. Il compenso per la chiusura della Sperimentazione e per l'archiviazione dei documenti sarà pagato entro sessanta (60) dalla ricezione della fattura, dopo l'effettuazione della visita di chiusura. CRO, per conto del Promotore, si riserva il diritto di rifiutare il rimborso di fatture a/o di richieste di pagamento ricevute dopo novanta (90) giorni dalla data in cui è stata sostenuta la spesa.

5. **Invoices:** All invoices must be issued and forwarded to the following as instructed:

*Intercept Pharmaceuticals Inc.
C/O Syneos Health UK Limited
Attn. Investigator Payment Department
Farnborough Business Park
1 Pinehurst Road
Farnborough
Hampshire
GU14 7BF, United Kingdom
Re: Project Code Intercept 747-302 (1011507)*

All invoices and payment related queries -including the Project Code referred above- must be sent to:

SM_InvestigatorPayments@Syneoshealth.com

Each invoice must contain: (1) Sponsor's name, (2) Protocol number, (3) project code (4) Investigator's name, (5) a summary of the reimbursement to be made in compliance a summary of the reimbursement to be made in accordance with data inserted into the eCRFs.

All Invoices are payable within sixty (60) days of receipt of an invoice. CRO, on behalf of Sponsor, shall have the right to refuse payment on invoices submitted more than one hundred twenty (120) days after the study closeout visit.

All payment related queries may be directed to:
SM_InvestigatorPayments@Syneoshealth.com

Fatture: Tutte le fatture dovranno essere intestate e inviate come di seguito indicato:

*Intercept Pharmaceuticals Inc.
C/O Syneos Health UK Limited
Attn. Investigator Payment Department
Farnborough Business Park
1 Pinehurst Road
Farnborough
Hampshire*

GU14 7BF, Regno Unito
Oggetto: Codice Progetto Intercept 747-302 (1011507)

Tutte le fatture e le domande relative ai pagamenti, contenenti riferimenti del Codice del progetto di cui sopra, dovranno essere inviate a:

SM_InvestigatorPayments@Syneoshealth.com

Tutte le fatture devono riportare: (1) Nome del Promotore, (2) Numero del protocollo (3) Codice progetto (4) Nome dello Sperimentatore e (5) Riepilogo del rimborso da effettuare in accordo ai dati inseriti in eCRFs.

Le fatture saranno pagabili entro sessanta (60) giorni dalla ricezione delle stesse. CRO, per conto del Promotore, avrà il diritto di rifiutare il pagamento di fatture inviate oltre centoventi (120) giorni dopo la visita di chiusura.

Per eventuali ulteriori richieste è possibile rivolgersi a SM_InvestigatorPayments@Syneoshealth.com

6. In the event that a protocol amendment results in a change to the schedule of events, the budgeted unit costs for the visits/procedures performed under the Protocol amendment will be paid accordingly.

Nel caso in cui un emendamento al Protocollo comporti un cambiamento nel programma delle visite/procedure, i costi unitari preventivati per le visite/procedure effettuate secondo l'emendamento al protocollo saranno pagate di conseguenza.

**SCREEN FAILURES, UNSCHEDULED VISITS, EARLY TERMINATION/
SCREEN FAILURES, VISITE NON PROGRAMMATE, SOGGETTI USCITI
PREMATURAMENTE DALLA SPERIMENTAZIONE**

1. **Early Termination:** Payments for any subject who drops out, or is terminated from the Trial for any reason (except study Protocol violation) will be paid on a pro-rated basis, within sixty (60) days from the receipt of invoice. Invoices will be verified based on subject visit data entered into EDC by the Hospital.

Soggetti usciti prematuramente dalla Sperimentazione: I pagamenti per i soggetti che escono dalla Sperimentazione o che vengono discontinuati per qualsiasi motivo (ad eccezione di una violazione del protocollo) saranno pagati in proporzione, entro sessanta (60) giorni dalla ricezione della fattura. Le fatture saranno verificate in base ai dati delle visite del soggetto inserite in EDC (CRF elettronica) dall'Azienda.

2. **Screen Failures:** CRO, on behalf of the Sponsor, will reimburse the Hospital at a flat fee per Screen Fail, according to the cost indicated in the Budget. For purposes of this Agreement, a Screen Failure shall mean a subject who (i) signs the informed consent form and completes some or all the Screening Visit procedures outlined in the Protocol and (ii) does not enter the DB phase of the Trial. Payments will be made within sixty (60) days of receipt of invoice.

Hospital and Investigator should make every effort to adequately pre-screen the eligible patients to ensure minimum number of Screen Failures.

Screen Failures: CRO, per conto del Promotore, rimborserà l'Azienda con un importo forfettario per ogni soggetto Screen Fail, in accordo al costo indicato nel budget. Ai fini della presente Convenzione, per Screen Failure si intende un soggetto che (i) firma il modulo di consenso informato e complete alcune delle procedure della Visita di Screening descritte nel Protocollo a (ii) non entra nella fase in doppio cieco della Sperimentazione. I pagamenti saranno effettuati entro sessanta (60) giorni dalla ricezione della fattura. L'Azienda e lo Sperimentatore dovranno compiere ogni sforzo per pre-screenare adeguatamente i pazienti eleggibili, per assicurare un numero minimo di Screen Failures

3. **Unscheduled Visits:** CRO, on behalf of the Sponsor, will reimburse the Hospital at a flat fee for unscheduled visits, according to the cost indicated in the Budget.

Visite non programmate: CRO, per conto del Promotore, rimborserà l'Azienda con un importo forfettario per le visite non programmate, in accordo al costo indicato nel budget.