



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Deliberazione n. 1052

del 12-09-2022

Emendamento n° 1 alla convenzione economica stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C di Gastroenterologia e la Società Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. per la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: "TRASFORM: sperimentazione adattiva di fase 2b/3, di 52 settimane, randomizzata, controllata con placebo, in doppio cieco su Setanaxib con una fase di estensione di 52 settimane in pazienti con colangite biliare primaria (CBP) e rigidità epatica elevata.". PROT: GSN000350 - CODICE EUDRACT 2021-001810-13 Sperimentatore: Prof.ssa Vincenza Calvaruso.

<p>DIREZIONE GENERALE</p> <p>Il Responsabile dell'Ufficio atti deliberativi e Collegio Sindacale</p>	<p>Area Gestione Economico - Finanziaria</p> <p>Autorizzazione spesa n.</p> <p>Del</p> <p>Conto di costo _____</p> <p>NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di contabilità</p> <p>Il Responsabile dell'Area Gestione Economico - Finanziaria</p>
---	---

Ai sensi del DPR n. 445/2000 e ss.mm.ii. e la Legge 241/90 e ss.mm.ii. e L.R. 7/2019, il sottoscritto attesta la regolarità della procedura seguita e la legalità del presente atto, nonché l'esistenza della documentazione citata e la sua rispondenza ai contenuti esposti.

Il Responsabile dell'Unità proponente:

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 Sanitario dott. Gaetano Cimò
Svolge le funzioni di segretario verbalizzante
Sig.ra Grazia Scalici



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Delibera n. 1052 del 12-09-2022

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";
- VISTA** La delibera n. 634/2022 del 27/05/2022 con la quale è stata sottoscritta la convenzione per lo svolgimento dello studio;
- VISTO** L'Emendamento I alla Convenzione per la conduzione dello studio clinico prot. GSN000350 che modifica e sostituisce l'art. 6 " Remunerazione", sub-articolo 6.1 e la correzione terzo comma della "Parte 1" di "A2" Oneri e compensi appartenenti all'Allegato A al fine di aggiornare i costi del Budget ;
- PRESO ATTO** Che il Direttore Amministrativo è stato collocato in quiescenza



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sentito il parere favorevole del Direttore Sanitario 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.Lvo 229/99;

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

DELIBERA

Di procedere alla sottoscrizione dell'Emendamento n. 1 alla convenzione stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per l'U.O.C di Gastroenterologia e la Società Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. per la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: "TRASFORM: sperimentazione adattiva di fase 2b/3, di 52 settimane, randomizzata, controllata con placebo, in doppio cieco su Setanaxib con una fase di estensione di 52 settimane in pazienti con colangite biliare primaria (CBP) e rigidità epatica elevata.". PROT: GSN000350 - CODICE EUDRACT 2021-001810-13 Sperimentatore: Prof.ssa Vincenza Calvaruso.

L'Addendum alla Convenzione e' allegato alla presente per farne parte integrante.

Il Direttore Sanitario
Dott. Gaetano Cimò

Il Direttore Amministrativo

Vacatio

Il Commissario Straordinario
Ing. Alessandro Caltagirone



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Il Segretario Verbalizzante

Grazia Scalici

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 18-09-2022 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

**CONTRACT AMENDMENT # 1**

This **CONTRACT AMENDMENT # 1** to the Clinical Investigation Agreement for the Drugs ("Contract Amendment # 1"), dated as of the date of the last signature hereof (the "Effective Date"), is by and between:

Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. (hereinafter shortly referred to as the "CRO") with registered office in Via Borgogna, 8 – 20122 Milano, VAT code and tax ID No. 039 77 99 0963, represented by Gabriella Laurora Senior Director, Clinical Team Management acting as an independent contractor for Calliditas Therapeutics Suisse SA, located at Chemin des Aulx 16, 1228 Plan-les-Ouates, Switzerland (the "Sponsor") and

The University Hospital Polyclinic "Paolo Giaccone" (hereinafter referred to as "Entity") based in Palermo, Via del Vespro 129, TAX ID/VAT no. 05841790826, in person of the Special Commissioner, Eng. Alessandro Caltagirone.

Hereinafter individually/ collectively "the Party/the Parties".

WITNESSETH:

WHEREAS, under the terms of a certain Clinical Investigation Agreement for the Drugs, dated 27 May 2022 (the "Agreement") between and among the Parties, CRO retained the Entity to perform the research study entitled "TRANSFORM: A 52-week, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Adaptive Phase 2b/3 Trial of Setanaxib with a 52-week Extension Phase in Patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Elevated Liver Stiffness" (the "Trial") bearing Protocol number GSN000350,

EMENDAMENTO N. 1 ALLA CONVENZIONE

Il **PRESENTE EMENDAMENTO N. 1 ALLA CONVENZIONE** ("Emendamento n. 1 alla Convenzione"), datato dall'ultima firma ("Data di entrata in vigore"), è stipulato da e tra:

Pharmaceutical Research Associates Italy S.r.l. (di seguito per brevità "CRO") con sede legale in Via Borgogna, 8 – 20122 Milano P.I. e C.F. n. 039 77 99 0963, nella persona Gabriella Laurora Senior Director, Clinical Team Management agente in qualità di contraente indipendente per Calliditas Therapeutics Suisse SA, con sede in Chemin des Aulx 16, 1228 Plan-les-Ouates, Svizzera ("Promotore") e

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

Di seguito per brevità denominati/c singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti".

DATO ATTO CHE:

PREMESSO CHE, in conformità ai termini di una determinata Convenzione per sperimentazione clinica, datata 27 Maggio 2022, e successivi emendamenti ("Convenzione") tra le Parti, CRO ha confermato all'Ente e allo Sperimentatore l'incarico di conduzione dello studio di ricerca intitolato "TRANSFORM: sperimentazione adattiva di fase 2b/3, di 52 settimane, randomizzata, controllata con placebo, in doppio cieco su Setanaxib con una fase di estensione di 52 settimane in pazienti con colangite



sponsored by Calliditas Therapeutics Suisse SA (the "Sponsor"), as more particularly described in the Agreement; and

biliare primaria (CBP) e rigidità epatica elevata" ("Sperimentazione") con il numero di Protocollo GSN000350, sponsorizzato da Calliditas Therapeutics Suisse SA ("Sponsor"), descritto più dettagliatamente nella Convenzione; e

WHEREAS, the Parties hereto have entered into certain additional agreements with respect to modification of the Agreement, and which they desire to memorialize in this Contract Amendment # 1;

PREMESSO CHE, le Parti del presente hanno stipulato determinati accordi aggiuntivi per quanto concerne la modifica della Convenzione, che desiderano registrare per iscritto in questo Emendamento n. 1 alla Convenzione;

NOW, THEREFORE, in consideration of the premises and of the following mutual promises, covenants and conditions hereinafter set forth, the parties hereto agree as follows:

ORA, PERTANTO, in considerazione delle premesse e delle pattuizioni, degli impegni e delle condizioni reciproci ivi contenuti, le parti convengono quanto segue:

1. **Budget.** To account for changes to the services and costs under the Agreement caused by the Protocol Amendment 3, the Parties agree that the budget grid attached to "Part 1" of "A2 - Costs and Payments" of "Annex A - Budget annexed to financial agreement" of the Agreement is hereby stricken and replaced by the revised budget grid attached hereto as Annex A-1, effective as of the date of the regulatory approval of the Protocol Amendment 3.

1. **Budget / Programma dei pagamenti.** Per tenere conto delle modifiche ai servizi e ai costi in base alla Convenzione risultanti dall'Emendamento 3 al Protocollo, le Parti convengono che il budget allegato alla "Parte 1" dell'Annexa "A2 - Oneri e compensi" dall'"Allegato A - Budget allegato alla Convenzione Economica" al Contratto è con il presente cancellato e sostituito dal budget rivisto, allegato al presente documento come Appendice A-1, valido a partire dalla data di approvazione del Comitato Etico sul Protocollo 3.

2. The Parties agree to correct the Agreement's Article 6 "Remuneration" the sub-article 6.1 in order to update the Budget costs as follows:

2. Le Parti si impegnano a correggere l'Articolo 6 "Remunerazione" del Contratto, sub-articolo 6.1 al fine di aggiornare i costi di Budget come segue:

"6.1 The remuneration agreed for each eligible, assessable patient whose treatment has been completed according to the Protocol and for

"6.1 Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata



whom the related CRF/eCRF has been duly compiled, including all the costs incurred by the Entity in execution of this Trial and the costs to cover all the related activities, is € 7.517,07 + VAT (if applicable) per patient in the MAIN PART and € 4.882,19 + VAT (if applicable) per patient in the EXTENSION PHASE as specified in more detail in the Budget annexed in Annex A, Part 1."

3. The Parties agree to correct the third paragraph under "Part 1" of "A2 – Costs and Payments" belonging to Agreement's "Annex A – Budget Annexed to financial Agreement" in order to update the Budget costs as follows:

"Gross payment per patient included in the study: € 7.517,07 + VAT (if applicable) for patient in MAIN PART and € 4.882,19 + VAT (if applicable) in EXTENSION PHASE".

4. **Ratification of Balance of Agreement.** In all other respects, the terms of the Agreement are hereby ratified and affirmed by each of the parties hereto.
5. **Headings.** The headings in this Contract Amendment # 1 are for convenience of reference only and shall not affect its interpretation.

validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari a € 7.517,07 + IVA (se applicabile) per paziente nella PARTE PRINCIPALE e € 4.882,19 + IVA (se applicabile) nella fase di ESTENSIONE come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1)".

3. Le Parti convengono di correggere il terzo comma della "Parte 1" di "A2 – Oneri e compensi" appartenenti "all'Allegato A del Contratto – Budget allegato alla Convenzione Economica" al fine di aggiornare i costi del Budget come segue:

"Compenso lordo a paziente incluso nello studio: € 7.517,07 + IVA (se applicabile) per paziente nella PARTE PRINCIPALE e € 4.882,19 + IVA (se applicabile) nella fase di ESTENSIONE".

4. **Ratifica della restante parte della Convenzione.** Per tutti gli altri aspetti, i termini della Convenzione sono con il presente ratificati e confermati da ciascuna delle parti del presente.
5. **Titoli.** I titoli del presente Emendamento n. 1 alla Convenzione sono forniti solo per praticità di riferimento e non ne influenzeranno l'interpretazione.



IN WITNESS WHEREOF, the Parties hereto, each by a duly authorized representative, have executed this Contract Amendment #1 on the date(s) indicated below, but effective for all purposes as of the Effective date first written above.

A CONFERMA DI QUANTO PRECEDE, le Parti del presente, ciascuna per il tramite di un rappresentante debitamente autorizzato, hanno eseguito questo Emendamento n. 1 alla Convenzione a partire dalla prima data suindicata.

For the CRO / Per la CRO

By/Firma: Ferdinando Vegano
Authorized Signature/ Firma autorizzata

Name/
Nome e cognome: FERDINANDO VEGANO

Title/Titolo: DIRECTOR CLIN. OPS

Date/Data: 12 AUG 2022

For the Entity / Per l'Ente

By/Firma: Alessandro Caltagirone
Authorized Signature/ Firma autorizzata

Name/
Nome e cognome: Ingegnere Alessandro Caltagirone

Title/Titolo: Special Commissioner /
Comissario Straordinario

Date/Data: 12-09-2022

For Acknowledgment / Per presa visione

By/Firma: Vincenzo Calvaruso

Name/
Nome e cognome: Vincenzo Calvaruso

Title/Titolo: Principal Investigator /
Sperimentatore Principale

Date/Data: 12-09-2022



Confidential

Italy/Italia / Contract Amendment #1 / Emendamento N. 1 alla Convenzione
The University Hospital Policlinic "Paolo Giaccone", Vincenzo Calvaruso
GSN000350

**ANNEX A-1 – revised Budget grid of “Part I” of “A2 – Costs and Payments” of “Annex A - Budget annexed to financial agreement” /
ALLEGATO A-1 - Budget rivisto alla “Parte I” del “A2 Oneri e compensi” dell’Allegato A – Budget allegato alla convenzione economica.**

Trial Information

Trial Name: Callitias Therapeutics_CADG5350-GSN350
Project: CADG5350-GSN350
Protocol Number: GSN000350
Protocol Version: Version 3.0, dated 07 April 2022
Phase: Phase IIb/III

TRANSFORM: A 52-week, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Adaptive Phase 2b/3 Trial of
Title: Setanaxib with a 52-week Extension Phase in Patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Elevated Liver
Stiffness

Arm: Main Part

Budget Information

Currency: Location: Italy
EUR - Euro
Estimated Total Cost per Patient Main Part 7,517.07
(Screening V1 to Week 52):
Estimated Total Cost per Patient Main Part
(Screening V1 to Week 52) **INCLUDING Patient** 11,870.07
Travel Reimbursement, MRE, Pregnancy
Testing, Optional Biopsy and Week 52
Dispensing:

PT Name: Vincenzo Calvaruso
Site Name: L'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"
Overhead Percent: 0.00%





PRAHEALTHSCIENCES

Confidential

Italy/Italia / Contract Amendment #1 / Emendamento N. 1 alla Convenzione
The University Hospital Policlinic "Paolo Giaccone", Vincenzo Calvaruso
GSN000350

Procedure Name	Selected Cost	Screening Visit 1	PL Visit 3, Day 1	Visit 4, Week 2	Visit 5, Week 4	Visit 6, Week 8	Visit 7, Week 12	Phone		Phone		Conditional Visits					
								TC Week 16 & 20	Visit 8, Week 24	TC Week 28 & 32	Visit 9, Week 36	TC Week 40, 44, & 48	Visit 10, Week 52	Extra Visit M1**	EOT Visit***	Follow-up, Week 64****	
Informed Consent	45.00	45.00															
Determination of Eligibility	25.00	25.00															
Randomization	20.00	20.00															
Demographics and relevant Medical History	27.00	27.00															
Complete Physical Examination incl. Body Weight, Height and Oral Temperature (as applicable), Pulse Rate, S/P and EBP	68.00																
Symptom Diaries: Physical Exam incl. Body Weight (as applicable), Pulse Rate, S/P and EBP	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00
12-lead ECG	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00	75.00
Transient Elastography (Fibroscan), Liver Stiffness Measurement	240.00	500	0.00				240.00										
MRE, Liver & Spleen Stiffness Measurement	572.00																
Central Lab: Blood Draw Incl. Liver Biochemistry, ELF Score, PRO-C3, C3M, hsCRP and IgM, Total Bile Acids, C4, FGF-19, FGF-21, Autoantibodies, Viral Serology, Serum Pregnancy Test, Hematology and Biomechanics, TSH and Free T4 (as applicable), PK Biomarker and DNA Sampling (as applicable) and INELP score	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
Central Lab: Urine Collection for Urine Drug Screen and Urinalysis	6.00	6.00					6.00										
Central Lab: Blood and Urine Sample Handling and Storage	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00
Local Lab: Urine Pregnancy Test	8.00																
Optional Liver Biopsy	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84
PROVMS Short form-Fatigue 7b Daily	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50
Pain Scale	22.01	22.01	22.01	22.01	22.01	22.01	22.01	22.01	22.01	22.01	22.01	22.01	22.01	22.01	22.01	22.01	22.01
Worst Illc. NRS	47.68	47.68	47.68	47.68	47.68	47.68	47.68	47.68	47.68	47.68	47.68	47.68	47.68	47.68	47.68	47.68	47.68
PROVMS-29	9.17	9.17	9.17	9.17	9.17	9.17	9.17	9.17	9.17	9.17	9.17	9.17	9.17	9.17	9.17	9.17	9.17
PROVMS-40	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84
PROVMS-29	34.85	34.85	34.85	34.85	34.85	34.85	34.85	34.85	34.85	34.85	34.85	34.85	34.85	34.85	34.85	34.85	34.85
PROVMS-40	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00
PROVMS-29	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00
PROVMS-40	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
PROVMS-29	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
PROVMS-40	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
Collection and Count of Urine Study Drug	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
Collection and Count of Urine Study Drug	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
Per Patient Activity Totals:	346.30	507.72	230.00	410.04	250.00	40.00	697.89	40.00	590.85	40.00	667.89	40.00	488.90	445.00	495.00	445.00	495.00



Confidential

Italy/Italia / Contract Amendment #1 / Emendamento N. 1 alla Convenzione
The University Hospital Polyclinic "Paolo Giaccone", Vincenzo Calvaruso
GSN000350

Non-Procedure Name	Selected Cost	Screening Visit 1	BL Visit 3, Day 1	Visit 4, Week 2	Visit 5, Week 4	Visit 6, Week 8	Visit 7, Week 12	TC Week 16 & 20	Visit 8, Week 24	TC Week 28 & 32	Visit 9, Week 36	TC Week 40, 44, & 48	Visit 10, Week 52	Follow-up, Week 64****
Subject Travel Reimbursement (per visit)	40.00													
Pharmacy Dispensing, Selanzath	35.00													
Physician's Fee	69.00													
Study Coordinator Fee	118.00													
Data Entry Fee	40.00													
Per Patient Other Direct Cost Totals:		227.00	262.00	227.00	262.00	227.00	262.00	96.25	262.00	96.25	262.00	96.25	227.00	227.00

* Screening Visit 2 is optional, and only completed if repeat testing is required to confirm eligibility.
 ** An extra IMP dispensing visit (Visit M1) will be scheduled after interim analysis results have been communicated by JMDC for patients who have not completed Visit 10 and have more than 28 days until their next regular visit.
 *** Patients who permanently discontinue IMP prior to completion of the 52-week Double Blind Treatment Period will have an EOT Visit 30 days after the last IMP dose, after which every possible effort should be made to continue study assessments until completion of the Week 52 Visit (Visit 10). The EOT Visit will be the EOS Visit for a) patients who withdraw from the study before the Week 52 visit, and b) patients in the Main Part if utility is met for both scranaxib doses.
 **** Patients who complete the 52-week Double Blind Treatment Period but do not continue in the Extension Phase will complete both an EOT Visit and Follow-up Visit at 30 days and 12 weeks, respectively, after the last IMP dose.

Screening Visit 1	BL Visit 3, Day 1	Visit 4, Week 2	Visit 5, Week 4	Visit 6, Week 8	Visit 7, Week 12	TC Week 16 & 20	Visit 8, Week 24	TC Week 28 & 32	Visit 9, Week 36	TC Week 40, 44, & 48	Visit 10, Week 52	Follow-up, Week 64****
573.00	769.72	477.00	672.04	477.00	952.89	136.25	952.89	136.25	952.89	136.25	735.89	723.00
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
573.00	769.72	477.00	672.04	477.00	952.89	136.25	952.89	136.25	952.89	136.25	735.89	723.00
1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	2.00	1.00	2.00	1.00	3.00	1.00	1.00
573.00	769.72	477.00	672.04	477.00	952.89	272.50	952.89	272.50	952.89	408.75	735.89	723.00
7,517.07												



Invoicable Procedures and Other Direct Costs	Selected Cost	Overhead at 0%	Total Cost	Considerations
Subject Travel Reimbursement (per visit)	40.00	0.00	40.00	Subject will be reimbursed for reasonable travel expenses incurred as a result of participating in the study. For sites not contracted with external vendor, Subject Travel Reimbursement will be paid for actual travel costs up to the per visit amount shown upon provision of receipts and a detailed invoice. If sites have contracted with external vendor, subjects will be reimbursed via the vendor.
Transient Elastography (Fibroscan), Liver Stiffness Measurement	240.00	0.00	240.00	Invoicable if not SOC at Screening, EOT and Follow-up as required by Protocol.
MRE, Liver & Spleen Stiffness Measurement	577.00	0.00	577.00	Invoicable at Protocol-required timepoints as performed.
Central Lab: Blood Draw incl. Liver Biochemistry, ELF Score, PRO-C3, C3M, hsCRP and IgM, Total Bile Acids, C4, FGF19, FGF21, Autoantibodies, Viral Serology, Serum Pregnancy Test, Hematology and Biochemistry, TSH and Free T4 (as applicable), PK, Biomarker and DNA Sampling (as applicable) and MELD score	30.00	0.00	30.00	Invoicable for repeat or unscheduled testing as required for safety reasons or technical issues with samples.
Central Lab: Urine Collection for Urine Drug Screen and Urinalysis	6.00	0.00	6.00	Invoicable for repeat or unscheduled testing as needed for additional safety assessments.
Central Lab: Blood and Urine Sample Handling and Shipment	30.00	0.00	30.00	Invoicable for repeat or unscheduled testing as needed for additional safety assessments.
Local Lab: Urine Pregnancy Test	8.00	0.00	8.00	Invoicable for patients of child-bearing potential at Protocol-required timepoints, as performed.
Optional Liver (Biopsy)	2,119.00	0.00	2,119.00	Inclusive of all Bed Fees, CT Guidance, Anesthesia and Biopsy Sample Handling, Preparation and Shipment to Central Lab. Invoicable at actual costs up to the amount indicated at Visit 10, Week 52 only for patients with a qualifying baseline liver biopsy, if consented, on provision of a detailed invoice.
Archival Biopsy Sample Handling, Preparation and Shipment to Central Labs	92.00	0.00	92.00	Invoicable as required.
Pharmacy Dispensing, Setanaxib	35.00	0.00	35.00	Invoicable at Visit 10, Week 52 only for patients who continue to Extension Phase.

Invoicable Site Administrative Fees	Unit Cost	Estimated No. of Occurrences
Site Start-up Costs	1,495.00	1
Pharmacy Start-up Costs, including SIV	650.00	1
Archiving/Document Storage	400.00	1
Study Close-out Fee	150.00	1
Monitoring Visit Fee	80.00	per visit
IP receipt	50.00	per occurrence
Pharmacy Destruction Fee	55.00	per occurrence
SAE Reporting Fee	67.00	per SAE

Screening Failure(s)	PRA will pay for subjects who fail Screening based on a pre-determined flat fee equal to the Screening Visit 1 visit total per number of subjects randomized (3 Screen Failures per 1 Randomized Subject) up to a maximum of 3 Screen Failures. Site will be reimbursed for subjects who fail after Screening Visit 2 as a flat fee equal to the combined Screening Visit 1 and 2 visit totals. Screening Visit 2 failures will contribute to the overall Screen Failure ratio and cap detailed above. Sites must submit a detailed invoice in order to be reimbursed for Screen Failures.
Unscheduled Visit(s)	Unscheduled Visits will be paid per completed procedure at the at the rates set forth in the Exhibit B Budget upon receipt of a detailed invoice, and are limited to the following assessments: Central Lab Blood Draw, Central Lab Urine Collection, Central Lab Blood and Urine Sample Handling and Shipment, Adverse Events and Concomitant Medications, Subject Travel Reimbursement, Physician's Fee, Study Coordinator Fee and Data Entry Fee may also be invoiced for Unscheduled Visits.
Maximum Number of Screening Failures	3 Screen Failures per 1 Randomized Subject, capped at 3 Screen Failures



Confidential

Italy/Italia / Contract Amendment #1 / Emendamento N. 1 alla Convenzione
The University Hospital Polyclinic "Paolo Giaccone", Vincenzo Calvaruso
GSN000350

Trial Information

Trial Name: Cholestasis Therapeutics_CADCS350-GSN350
Project: CADCS350-GSN350
Protocol Number: GSN000350
Protocol Version: Version 3.0, dated 07 April 2022
Phase: Phase IIb/III
Title: TRANSFORM: A 52-week, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Adaptive Phase 2/3 Trial of Setanaxib with a 52-week Extension Phase in Patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Elevated Liver Stiffness
Arm: Extension Phase

Budget Information

Location: Italy
Currency: EUR - Euro
Estimated Total Cost Per Patient Extension Phase (Week 54 to Follow-up): 4,882.19
Estimated Total Cost Per Patient Extension Phase (Week 54 to Follow-up) INCLUDING Patient Travel and Pregnancy Tests: 5,162.19

PI Name: Vincenzo Calvaruso
Site Name: L'Azienda Ospedaliera Univ
Overhead Percent: 0.00%





PRAHEALTHSCIENCES

Italy/Italia / Contract Amendment #1 / Emendamento N. 1 alla Convenzione
The University Hospital Policlinic "Paolo Giaccone", Vincenzo Calvaruso
GSN000350

Confidential

Procedure Name	Selected Cost	Phone Visit, Week 54	Visit 11, Week 68	Visit 12, Week 80	Visit 13, Week 92	Visit 14, Week 104	EOT**	Follow-up, Week 116**	Optional Visits		Conditional Visit
									Extra Visit E1*	Extra Visit E2*	EOT (prior to V14) ***
Symptom-directed Physical Exam includes Body weight, Pulse rate, SBP and DBP	75.00		75.00	75.00	75.00		75.00			75.00	
Complete Physical Examination incl. Body Weight (as applicable), Pulse Rate, SBP and DBP	68.00					68.00					68.00
12-lead ECG	75.00		75.00	75.00	75.00		75.00			75.00	
Transient Elastography (Fibroscan), Liver Stiffness Measurement	240.00			240.00			240.00				240.00
Central Lab: Blood Draw Includes Liver Biochemistry, ELF Score, PRO-C3, C3M, hscRP, IgM, Total Bile Acids, C4, FGF19, FGF21, Hematology and Biochemistry, TSH and Free T4 - MELD score	30.00		30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00		30.00	30.00
Central Lab: Urine Collection for Urinalysis	6.00		6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00		6.00	6.00
Central Lab: Blood and Urine Sample Handling and Shipment	30.00		30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00		30.00	30.00
Local Lab: Urine Pregnancy Test	8.00										
PROMIS short-form-Fatigue 7b Daily	23.84		23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84		23.84	23.84
PGIS fatigue	5.50		5.50	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50		5.50	5.50
Worst-ich NRS	22.01		22.01	22.01	22.01	22.01	22.01	22.01		22.01	22.01
PGIS pruritus	47.68		47.68	47.68	47.68	47.68	47.68	47.68		47.68	47.68
PGIC fatigue and PGIC pruritus	9.17		9.17	9.17	9.17	9.17	9.17	9.17		9.17	9.17
PGC-40	23.84		23.84	23.84	23.84	23.84	23.84	23.84		23.84	23.84
PROMIS-29	34.85		0.00	34.85	0.00	34.85	0.00	0.00		0.00	0.00
EQ-5D	28.00		28.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00		28.00	28.00
Concomitant medications	20.00		20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00		20.00	20.00
Recording of AEs	20.00		20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00		20.00	20.00
Per Patient Activity Totals:		40.00	415.04	950.89	416.04	443.89	656.04	656.04	40.00	255.00	649.04



Confidential

Italy/Italia / Contract Amendment #1 / Emendamento N. 1 alla Convenzione
The University Hospital Polyclinic "Paolo Giaccone", Vincenzo Calvaruso
GSN000350

Non-Procedure Name	Selected Cost	Phone Visit, Week 54	Visit 11, Week 68	Visit 12, Week 80	Visit 13, Week 92	Visit 14, Week 104	EOT**	Follow-up, Week 116**
Subject Travel Reimbursement (per visit)	40.00							
Pharmacy Dispensing, Setanaxib	35.00							
Physician's Fee	69.00	17.25	69.00	69.00	69.00	69.00	69.00	69.00
Study Coordinator Fee	118.00	59.00	118.00	118.00	118.00	118.00	118.00	118.00
Data Entry Fee	40.00	20.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00
Per Patient Other Direct Cost Totals:		96.25	262.00	262.00	262.00	227.00	227.00	227.00

* Patients who enter the Extension Phase before the interim analysis results are available will have 1 or 2 extra visits after these results become available. An extra IMP dispensing visit (Visit E1) will be scheduled for patients who have more than 28 days until their next regular visit. An extra safety Follow-up Visit (Visit E2) will be scheduled for all patients who enter the Extension Phase before the interim analysis results are available. Visit E2 will occur 4 weeks after the switch of IMP bottles/Visit E1. If the timing of Visit E2 coincides with the patient's next scheduled study visit, the assessments for Visit E2 will take place at that scheduled visit.

** Patients who complete the 52-week Extension Phase Treatment Period will have an EoT Visit and Follow up Visit at 30 days and 12 weeks, respectively, after the last setanaxib dose.

*** Patients who permanently discontinue IMP prior to completion of Visit 14 will have an EoT Visit at 30 days after the last setanaxib dose, after which patients will be encouraged to continue study assessments until completion of the Week 104 Visit (Visit 14).

Extra Visit E1*	Extra Visit E2*	EOT (prior to V14) ***
Invoice	Invoice	Invoice
35.00	35.00	0.00
17.25	69.00	69.00
59.00	118.00	118.00
20.00	40.00	40.00
131.25	227.00	227.00

Phone Visit, Week 54	Visit 11, Week 68	Visit 12, Week 80	Visit 13, Week 92	Visit 14, Week 104	EOT**	Follow-up, Week 116**
136.25	678.04	952.89	678.04	670.89	883.04	883.04
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
136.25	678.04	952.89	678.04	670.89	883.04	883.04
1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
136.25	678.04	952.89	678.04	670.89	883.04	883.04
4,882.19						

* Refer to Exhibit B Main Part tab for Invoiceable Procedures and Site Administrative Fees, Screening Failure(s), Unscheduled Visit(s) and Maximum Number of Screening Failures.

Extra Visit E1*	Extra Visit E2*	EOT (prior to V14) ***
Invoice	Invoice	Invoice
171.25	483.00	876.04
0.00	0.00	0.00
171.25	483.00	876.04
1.00	1.00	1.00
171.25	483.00	876.04