

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



Deliberazione n. **550**

del. **12-06-17**

Oggetto: - Addendum alla convenzione economica stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Urologia e la ICON per lo svolgimento di uno studio dal titolo: "Studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase III, per valutare l'efficacia e la sicurezza di ODM-201 in pazienti di sesso maschile con cancro della prostata resistente alla castrazione non metastatico ad alto rischio". Protocollo 17712, ARAMIS - Sperimentatore Prof. V. Serretta -

<p style="text-align: center;">DIREZIONE GENERALE</p> <p>Il Responsabile dell'Ufficio Atti deliberativi e Collegio Sindacale Sig.ra G. Scalici</p> <p>Il Dirigente Amministrativo Rag. A. Di Gregorio</p>	<p style="text-align: center;">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 style="text-align: center;">Il Responsabile dell'Area Gestione Economico - Finanziaria</p>
---	--

Ai sensi della Legge 15/68 e della Legge 241/90, recepita in Sicilia con la L.R. 10/91, 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 Dirigente Amministrativo : Rag. Antonino Di Gregorio

Il Commissario Straordinario

Dott. Fabrizio De Nicola

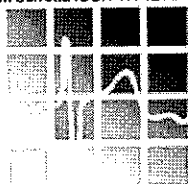
Nominato con D.A. n. 328/2017

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 229/99.

del Direttore Amministrativo Dott. Roberto Colletti

e del Direttore Sanitario Dott. Luigi Aprea

Svolge le funzioni di Segretario verbalizzante



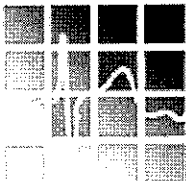
**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



Delibera n. **550** del **12-06-17**

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. 943 del 22/10/2015, con la quale è stata sottoscritta la convenzione economica per lo svolgimento dello studio dal titolo "Studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase III, per valutare l'efficacia e la sicurezza di ODM-201 in pazienti di sesso maschile con cancro della prostata resistente alla castrazione non metastatico ad alto rischio". Protocollo 17712, ARAMIS, Responsabile il Prof. V. Serretta;
- VISTO** Il verbale n. 4 del 05/04/2017 del Comitato Etico Palermo 1, di approvazione dell'emendamento al protocollo versione 3.0 del 19 luglio 2016;



**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



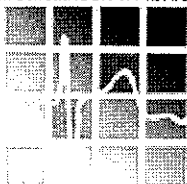
CONSIDERATO Che a seguito dell'emendamento si rende necessario modificare la convenzione economica originaria integrando il budget indicato nell'allegato A adeguandolo al nuovo protocollo emendato, versione 3.0 del 19/07/2016;

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

DELIBERA

Di approvare l'addendum alla convenzione economica stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Urologia e la ICON per lo svolgimento di uno studio dal titolo: "Studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase III, per valutare l'efficacia e la sicurezza di ODM-201 in pazienti di sesso maschile con cancro della prostata resistente alla castrazione non metastatico ad alto rischio". Protocollo 17712, ARAMIS, Responsabile il Prof. V. Serretta;

A tal fine, di procedere alla stipula del relativo atto di modifica contrattuale secondo lo schema allegato alla presente deliberazione unitamente al protocollo che ne fa parte integrante.



**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



Il Direttore Amministrativo
Dott. Roberto Colletti

Il Direttore Sanitario
Dott. Luigi Aprea

Il Commissario Straordinario
Dott. Fabrizio De Nicola

Segretario Verbalizzante

ESTREMI ESECUTIVITA'	PUBBLICAZIONE
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 6.</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi Il Responsabile</p>	<p>Il sottoscritto dichiara che la presente deliberazione, copia conforme all'originale, è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, ai sensi e per gli effetti della L.R. n. 30/93 art.53 comma 2, a decorrere dal 12-06-17 e fino al 11-07-17</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	<p>La presente Delibera è stata registrata nell'apposito registro del Collegio Sindacale</p> <p>Ufficio Atti Deliberativi</p>
<p>Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.28 comma 6 legge regionale 26 marzo 2002 n.2 è dichiarata IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA ai sensi della L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.</p>	

La presente deliberazione è composta da n.

pagine

NOTE:



<u>Amendment No. 1 to</u>	<u>Emendamento n. 1 al</u>
<u>CLINICAL Institution Agreement</u>	<u>Contratto con l'Istituto CLINICO</u>
between Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 13353 Berlin Germany	tra Bayer Pharma AG Muellerstrasse 178 13353 Berlin Germania
(hereinafter referred to as "Bayer")	(di seguito indicata come "Bayer")
represented by	rappresentata da
ICON Clinical Research Limited, with business headquarters in South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, in the person of its Legal Representative Dr. Petra Bartolini, Director Clinical Operations	ICON Clinical Research Limited con sede operativa centrale presso South County Business Park, Leopardstown, Dublino 18, Irlanda, nella persona del proprio Legale Rappresentante Dott.ssa Petra Bartolini, Director Clinical Operations
(hereinafter referred to as "CRO")	(di seguito indicata come "CRO")
and Policlinico "Paolo Giaccone" University Hospital whose main office is in Palermo, Via del Vespro 129, Tax Code/VAT No. 05841790826, represented by Special Commissioner Dr. Fabrizio De Nicola	e l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" con sede in Palermo, Via del Vespro 129, C.F./P.I. 05841790826, nella persona del Commissario Straordinario Dr. Fabrizio De Nicola
(hereinafter referred to as "HOSPITAL")	(di seguito indicata come "AZIENDA")
(Bayer and CRO hereinafter referred to as the "Parties" and each as a "Party")	(Bayer e la CRO di seguito indicati come le "Parti" e ognuna come una "Parte")
WHEREAS:	PREMESSE:
(A) Bayer and the Hospital entered into an Agreement dated 22 October 2015 with regard to the clinical trial "A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of ODM-201 in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer"	(A) Bayer e l'Azienda hanno stipulato un Contratto in data 22 Ottobre 2015 riguardo alla sperimentazione clinica "Studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase III, per valutare l'efficacia e la sicurezza di ODM-201 in pazienti di sesso maschile con cancro della prostata resistente alla castrazione"

Amendment No. 1 to clinical study agreement 17712 PI Serretta_V1_08May2017

Emendamento n. 1 al contratto per lo studio clinico 17712 PI Serretta_V1_08Mag2017

B

("Study"),	non metastatico ad alto rischio" ("Studio"),
(B) Bayer has contracted CRO to provide services to facilitate the conduct of the Study, including without limitation authorizing CRO to sign this amendment to the Agreement (hereinafter referred to as the "Amendment") in the name and on behalf of Bayer.	(B) Bayer ha concluso un accordo con la CRO per la fornitura di servizi volti ad agevolare la conduzione dello Studio, inclusa senza limitazioni l'autorizzazione della CRO a firmare il presente emendamento al Contratto (di seguito indicato come "Emendamento") in nome e per conto di Bayer.
(C) Starting from 1st January 2017, Bayer Pharma AG has assigned the Agreement to its affiliate Bayer AG. All the rights and obligations of Bayer Pharma AG under this Agreement are transferred to Bayer AG.	(C) A decorrere dal 1° gennaio 2017, Bayer Pharma AG ha ceduto il Contratto alla sua affiliata Bayer AG. Tutti i diritti e obblighi di Bayer Pharma AG ai sensi del presente Contratto sono trasferiti a Bayer AG.
NOW, THEREFORE , the Parties enter into the following Amendment agreement:	PERTANTO , le Parti pervengono al seguente accordo sull'Emendamento:
1. DEFINITIONS	1. DEFINIZIONI
All capitalized terms used but not defined herein shall have the respective meanings given to such terms in the Agreement unless otherwise indicated.	Salvo diversa indicazione, tutti i termini con l'iniziale maiuscola utilizzati ma non definiti in questa sede avranno i rispettivi significati attribuiti a tali termini nel Contratto.
2. AMENDMENT TO COMPENSATION	2. EMENDAMENTO AI COMPENSI
The Parties hereto wish to amend the Agreement by revising the budget set forth in Exhibit A to provide the additional funds as per 2nd Amended Clinical Study Protocol Version 3.0 dated 19 July 2016.	Le Parti desiderano emendare il Contratto rivedendo il budget indicato nell'Allegato A per fornire i fondi aggiuntivi conformemente al 2° Protocollo dello Studio clinico emendato, Versione 3.0 del 19 luglio 2016.
3. AMENDMENT TO ASSIGNMENT CLAUSE	3. EMENDAMENTO ALLA CLAUSOLA DI CESSIONE
The Agreement shall be supplemented by a new assignment clause. Therefore, section 4.2 of the	Il Contratto sarà integrato da una nuova clausola di cessione. Dunque, la sezione 4.2 del Contratto

Amendment No. 1 to clinical study agreement 17712 PI Serretta_V1_08May2017

Emendamento n. 1 al contratto per lo studio clinico 17712 PI Serretta_V1_08Mag2017

<p>Agreement is amended to read as follows:</p>	<p>viene emendata in modo da leggere come segue:</p>
<p><i>"The Hospital and the Principal Investigator undertake to comply with all instructions, directives and recommendations set forth in the opinion of the Ethics Committee. Furthermore, the Principal Investigator shall keep the Sponsor and the Ethics Committee informed of the progress of the Trial, and shall be required to report to them any adverse events or serious side effects, directly or indirectly related to the administration of the experimental drug that may occur during the Trial.</i></p> <p><i>Documentation relating to the Trial that will remain property of the Hospital shall be kept for 15 years after the conclusion of the Trial or at any rate until a communication is received from Bayer authorizing its destruction.</i></p> <p><i>Unless otherwise set forth in this Agreement, no Party may assign any rights or delegate any duties or obligations under this Agreement without the prior written consent of the other, except that Bayer may assign this Agreement to any of its Affiliates (i.e. any entity or company which directly or indirectly, through one or more intermediaries, controls, is controlled by or is under common control with Bayer) without the consent of the other Party.</i></p> <p><i>If the Principal Investigator is substituted, the Hospital undertakes to obtain Bayer's prior written consent of the person chosen as the new Principal Investigator.</i></p> <p><i>By signing this agreement the Hospital acknowledges that Bayer and/or other companies of the Bayer Group will make public, according to the circumstances, (1) the payments made by Bayer according to this agreement, (2) any expenses for travel, accommodations and meals for the Principal Investigator, if they are paid by Bayer and are related to the activities that are the subject of this agreement.</i></p>	<p><i>"L'Azienda e lo Sperimentatore Principale s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico. Lo Sperimentatore Principale, inoltre, terrà informato il Promotore e il Comitato Etico sull'andamento della Sperimentazione e sarà tenuto a comunicare agli stessi l'eventuale verificarsi, nel corso della Sperimentazione, di eventi avversi o effetti collaterali gravi, direttamente o indirettamente correlabili alla somministrazione del farmaco in Sperimentazione.</i></p> <p><i>La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda, dovrà essere conservata per 15 anni dalla conclusione della Sperimentazione stessa o comunque sino alla comunicazione di Bayer che ne autorizzi la distruzione</i></p> <p><i>Salvo diversa indicazione nel presente Contratto, nessuna Parte può cedere alcun diritto né delegare alcun dovere od obbligo ai sensi del presente Contratto se non previo consenso scritto dell'altra, fatta eccezione per Bayer che può cedere il presente Contratto a una delle sue Affiliate (qualunque entità o azienda che direttamente o indirettamente, attraverso uno o più intermediari, controlla, è controllata o è sotto il comune controllo con Bayer) senza il consenso dell'altra Parte.</i></p> <p><i>In caso di sostituzione dello Sperimentatore Principale l'Azienda si impegna ad ottenere il previo consenso scritto di Bayer sulla persona scelta come nuovo Sperimentatore Principale.</i></p> <p><i>Con la firma del presente contratto l'Azienda prende atto che Bayer e/o altra società del Gruppo Bayer renderà pubblici, a seconda dei casi, (1) i pagamenti effettuati da Bayer secondo il presente contratto, (2) qualsiasi spesa per vitto, alloggio e viaggio dello Sperimentatore Principale, nel caso in cui esse vengano sostenute da Bayer e siano attinenti alle attività oggetto del presente contratto.</i></p>

Amendment No. 1 to clinical study agreement 17712 PI Serretta_V1_08May2017

Emendamento n. 1 al contratto per lo studio clinico 17712 PI Serretta_V1_08Mag2017

<i>The Hospital states that it is aware that the aforementioned payments and expenses related to Research and Development activities will be made public anonymously, in aggregate form."</i>	<i>L'Azienda dichiara di essere a conoscenza che i suddetti pagamenti e spese relativi alle attività di Ricerca e Sviluppo saranno resi pubblici in forma anonima, su base aggregata."</i>
4. MISCELLANEOUS	4. VARIE
4.1 This Amendment is made and entered into effective as of the 1st January 2017 (hereinafter "Effective Date")	4.1 Questo Emendamento è stipulato ed è entrato in vigore a partire dal 1 gennaio 2017 (di seguito "Data di Entrata in Vigore")
4.2 Except as amended by this Amendment, all terms and conditions of the Agreement shall remain unchanged.	4.2 Fatta eccezione per quanto rettificato dal presente Emendamento, tutti i termini e le condizioni del Contratto rimarranno invariati.
5. ATTACHMENT	5. ALLEGATO
The following Exhibit shall form an integral part of this Amendment:	Il seguente Allegato costituirà parte integrante del presente Emendamento:





EXHIBIT A

Protocol No. 17712
Payment Terms and Conditions
Trial Site: Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico "Paolo Giaccone"
Principal Investigator: Prof. Vincenzo Serretta

Payee: Payment will be made by electronic funds transfer to Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" ("Payee") in Euro (€) according to the terms of this Exhibit A.

The Hospital acknowledges and agrees that the Payee designated herein is the proper Payee for this agreement. All payments made by CRO on behalf of Bayer as set forth herein shall be payable solely to Payee as detailed in the Beneficiary Details Form. Any such payments made to Payee which are due to any other parties performing services in connection with the Trial shall be a matter solely between Payee and such parties.

Per Subject Costs: Payments will be made on a per subject, per visit basis for visits completed, as detailed in the Payment Schedule, excluding Study level costs and invoiceable items given below. Payment for partially completed randomized subjects (early terminations) will be made on a per visit basis for work completed, in accordance with the Payment Schedule.

Ongoing Payments: Ongoing Payments will be made quarterly on a per subject, per visit basis for visits completed. Hospital shall receive 85% of each payment due and 15% shall be withheld until Trial completion and resolution of all site queries and will constitute the Final Payment.

Final Payment: Final payment will include the cumulative withheld amounts of monies earned upon final acceptance by CRO/Bayer of the eCRF, any data discrepancy clarifications, the receipt and approval of any outstanding regulatory documents as required by CRO/Bayer, the return of all unused supplies to CRO/Bayer, and upon satisfaction of all other applicable conditions set forth in this Clinical Study agreement (hereinafter the "Final Payment"). The

Amendment No. 1 to clinical study agreement 17712 PI Serretta_V1_08May2017

ALLEGATO A

Protocollo n. 17712
Termini e condizioni del pagamento
Centro Sperimentale: Azienda Ospedaliera
Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"
Sperimentatore principale: Prof. Vincenzo Serretta

Beneficiario: il pagamento sarà effettuato mediante trasferimento elettronico di fondi all'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" ("Beneficiario") in Euro (€) secondo i termini del presente Allegato A.

L'Azienda riconosce e acconsente che il Beneficiario ivi designato sia il beneficiario corretto di questa convenzione. Tutti i pagamenti effettuati da CRO a nome di Bayer, come stabilito in questa convenzione, saranno pagabili esclusivamente al Beneficiario così come descritto nel Modulo per il beneficiario. Tutti i pagamenti effettuati al Beneficiario dovuti ad altre parti che prestano servizi in relazione alla Sperimentazione saranno una questione che riguarderà esclusivamente il Beneficiario e tali parti.

Costi per soggetto: i pagamenti saranno effettuati per ogni soggetto e per ogni visita per le visite completate, come descritto nel Prospetto dei pagamenti, esclusi i costi relativi allo Studio e alle voci fatturabili elencate di seguito. Il pagamento per i soggetti randomizzati parzialmente completati (interruzione anticipata) saranno effettuati per ogni visita per il lavoro completato, secondo il Prospetto dei pagamenti.

Pagamenti periodici: i pagamenti periodici saranno effettuati trimestralmente per ogni soggetto e per ogni visita per le visite completate. L'Azienda riceverà l'85% di ogni pagamento dovuto e il 15% sarà trattenuto fino a completamento della Sperimentazione e la risoluzione di tutti i quesiti del centro e costituirà il pagamento finale.

Pagamento finale: il pagamento finale includerà le somme cumulative di denaro trattenute guadagnate fino all'accettazione finale da parte di CRO/Bayer della eCRF, al chiarimento di eventuali discrepanze sui dati, alla ricezione e all'approvazione di tutti i documenti regolatori ancora in sospeso come richiesto da CRO/Bayer, alla restituzione di tutti i materiali inutilizzati a CRO/Bayer, e all'adempimento di tutte le ulteriori condizioni pertinenti descritte in

Emendamento n. 1 al contratto per lo studio clinico 17712 PI Serretta_V1_08Mag2017

Payee will have up to sixty (60) days from the Final Payment (*date of Final Payment EFT*) to submit any outstanding invoices, or to report any payment discrepancies, for reimbursement consideration. If the money already paid to the Payee by CRO exceeds this final payment amount, the difference shall be returned by the Payee to CRO immediately.

The maximum amount payable for each patient completing all study visits will be € 6,613.16, broken down by completed visits as follows:

Visit Specification	Amount in (euro)
Screening	698.32
Day 1	657.72
Day 15	353.80
Day 29	516.20
Week 16	628.72
Week 32	539.40
Week 48	539.40
Week 64	539.40
Week 80	539.40
Week 96	539.40
End of Study Treatment	553.32
Follow up Visit 16 Weeks Post Treatment	169.36
Follow up Visit 32 Weeks Post Treatment	169.36
Follow up Visit 48 Weeks Post Treatment	169.36
TOTAL	6,613.16

Any treatment visits conducted beyond Week 96 will be paid with the Week 96 rate, any Follow up Visit conducted beyond 48 Weeks Post Treatment will be paid with the Follow up 48 Weeks Post Treatment Visit rate.

questa convenzione di studio clinico (d'ora in avanti "Pagamento finale"). Il Beneficiario avrà fino a sessanta (60) giorni di tempo a partire dal pagamento finale (*data del trasferimento di fondi elettronico del pagamento finale*) per inviare tutte le fatture in sospeso o per segnalare eventuali discrepanze nei pagamenti, per ottenere un rimborso. Se la somma già corrisposta al Beneficiario da CRO supera la somma del pagamento finale, la differenza sarà restituita immediatamente dal Beneficiario a CRO

La massima somma dovuta per ogni paziente che completa tutte le visite dello studio sarà di € 6.613,16, suddivisa in base alle visite completate nel modo seguente:

Dettagli della visita	Importo in (euro)
Screening	698,32
Giorno 1	657,72
Giorno 15	353,80
Giorno 29	516,20
Settimana 16	628,72
Settimana 32	539,40
Settimana 48	539,40
Settimana 64	539,40
Settimana 80	539,40
Settimana 96	539,40
Fine del trattamento dello studio	553,32
Visita di follow-up 16 settimane dopo il trattamento	169,36
Visita di follow-up 32 settimane dopo il trattamento	169,36
Visita di follow-up 48 settimane dopo il trattamento	169,36
TOTALE	6.613,16

Tutte le visite di trattamento condotte dopo la settimana 96 saranno pagate con la somma della settimana 96; tutte le visite di follow-up condotte dopo la settimana 48 dopo il trattamento saranno pagate con la somma della visita di follow-up 48 settimane dopo il trattamento.

Invoiceable Procedural Fees	Unit Cost
Follow up Visit Double Blind period - subjects who withdraw before metastasis and do not initiate subsequent antineoplastic therapy (every 16 weeks until death or EOS)	331.76
CT of Chest	670.00
CT of Abdomen	660.00
CT of Pelvis	660.00
MRI of Chest	540.00
MRI of Abdomen	595.00
MRI of Pelvis	575.00
Bone Scan	360.00
Confirmatory Anatomic CT of chest (for Bone Lesion Scan)	670.00
Confirmatory Anatomic CT of abdomen (for Bone Lesion Scan)	660.00
Confirmatory Anatomic CT of pelvis (for Bone Lesion Scan)	660.00
Confirmatory Anatomic MRI of chest (for Bone Lesion Scan)	540.00
Confirmatory Anatomic MRI of abdomen (for Bone Lesion Scan)	595.00
Confirmatory Anatomic MRI of pelvis (for Bone Lesion Scan)	575.00
Confirmatory Anatomic X-ray (for Bone Lesion Scan)	45.00
PG IC and PG sample	10.00
INR - local analysis for applicable subjects	10.00
12-lead ECG (single)*	45.00
12-lead ECG (triplicate)*	90.00
PK Samples	17.00
Fee for coordinating PK sub-study	56,50

Costi procedurali fatturabili	Costo unitario
Visita di follow-up periodo in doppio cieco - soggetti che si ritirano prima della metastasi e che non iniziano trattamenti antineoplastici successivi (ogni 16 settimane fino a decesso o EOS)	331,76
TAC del torace	670,00
TAC dell'addome	660,00
TAC della pelvi	660,00
RMN del torace	540,00
RMN dell'addome	595,00
RMN della pelvi	575,00
Scintigrafia ossea	360,00
TAC anatomica di conferma del torace (per la scansione delle lesioni ossee)	670,00
TAC anatomica di conferma dell'addome (per la scansione delle lesioni ossee)	660,00
TAC anatomica di conferma della pelvi (per la scansione delle lesioni ossee)	660,00
RMN anatomica di conferma del torace (per la scansione delle lesioni ossee)	540,00
RMN anatomica di conferma dell'addome (per la scansione delle lesioni ossee)	595,00
RMN anatomica di conferma della pelvi (per la scansione delle lesioni ossee)	575,00
Radiografia anatomica di conferma (per la scansione delle lesioni ossee)	45,00
Campione PG IC e PG	10,00
INR - analisi locale dei soggetti idonei	10,00
ECG a 12 derivazioni (singolo)*	45,00
ECG a 12 derivazioni (triplicato)*	90,00
Campione PK	17,00
Importo per attività di coordinamento dello studio-sottostudio PK	56,50

Amendment No. 1 to clinical study agreement 17712 PI Serretta_V1_08May2017

Emendamento n. 1 al contratto per lo studio clinico 17712 PI Serretta_V1_08Mag2017

Amounts shown above include overhead.

*The ECGs reported in the Invoiceable Procedures are only the ones performed outside of the specified study visits but required per protocol.

Screen Failure Reimbursement: A Screen Failure is a patient who (1) completes some or all of the Screening and Baseline Visit procedures as outlined in the Protocol and (2) does not meet the inclusion/exclusion criteria to continue in the Trial ("Screen Failure"). All screen failures shall be reimbursed at a rate of € 698.32 per screen failure. All Screen failure patients will be paid per site without requiring prior written approval from Bayer or its designee: CRO. The payment will also be completed retrospectively for work already performed since site initiation.

Screen failure amount paid does not include the Invoiceable Procedural Fees. If a subject fails screening and completes any of the Invoiceable Procedures, the Procedure(s) should be invoiced in addition to the Screen Failure payment.

Standard of Care: Hospital shall not ask any Study Subject or third-party payer to cover the costs for any Study materials or for procedures for which payment by CRO has or will be made under this agreement.

EC Fees: EC review fees will be reimbursed against invoice.

Administrative Fee: A one-time payment in the amount of € 1,595.00 will be reimbursed to the Hospital upon CRO/Bayer's approval of all regulatory documents, EC approval, signing of the contract and the conclusion of the study initiation visit to cover the costs of study initiation, EC submission preparation, and other administrative fees related to the Trial. This payment will be made upon receipt of invoice from the Hospital.

Storage/Archiving Fee: A one-time payment in the amount of € 130.00 will be reimbursed to the Hospital upon closure of the Trial to cover the cost of Record Storage/Archiving Fee related to the Trial. This payment will be made upon receipt of an invoice from the Hospital.

Amendment No. 1 to clinical study agreement 17712 PI Serretta_V1_08May2017



Le somme sopra indicate includono le spese generali.

* Gli ECG riportati tra le Procedure Fatturabili sono esclusivamente quelli eseguiti al di fuori delle visite studio specifiche ma richiesti dal protocollo.

Rimborso per i mancati superamenti dello screening: uno Screen Failure è un paziente che (1) viene sottoposto ad alcune o tutte le procedure delle visite di Screening e Basale descritte nel Protocollo e (2) non soddisfa i criteri di inclusione/esclusione per continuare la Sperimentazione ("Screen Failure"). Tutti gli Screen Failure saranno rimborsati nella misura di € 698,32 ciascuna. Tutti gli Screen Failure di un centro saranno pagati senza richiedere la previa approvazione scritta da parte di Bayer o dal suo designato: CRO. Il pagamento sarà anche versato in modo retroattivo per il lavoro già svolto dall'apertura del centro.

L'importo corrisposto per gli Screen Failure non comprende i Costi procedurali fatturabili. Se un soggetto fallisce lo screening e viene sottoposto a qualsiasi Procedura fatturabile, la Procedura/le Procedure deve/devono essere fatturata/e in aggiunta al pagamento dello Screen Failure.

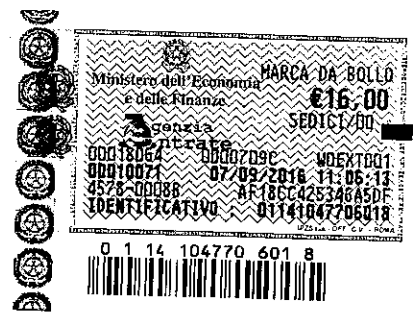
Standard di cura: l'Azienda non chiederà ai soggetti dello Studio o a terze parti paganti di coprire i costi riguardanti i materiali o le procedure dello Studio per i quali CRO abbia corrisposto o corrisponderà un pagamento ai sensi del presente contratto.

Oneri CE: i costi della revisione del CE saranno rimborsati dopo emissione della fattura.

Costi amministrativi: all'Azienda sarà corrisposto un pagamento una-tantum della somma di € 1.595,00 dopo approvazione da parte di CRO/Bayer di tutti i documenti regolatori, approvazione CE, sottoscrizione del contratto e conclusione della visita di inizio studio per coprire i costi dell'inizio dello studio, della preparazione della sottomissione al CE e di altri costi amministrativi associati alla Sperimentazione. Questo pagamento sarà effettuato dopo ricezione della fattura dall'Azienda.

Costi di conservazione/archiviazione: all'Azienda sarà corrisposto un pagamento una-tantum della somma di € 130,00 dopo la chiusura della Sperimentazione per coprire i costi di conservazione/archiviazione dei documenti associati alla Sperimentazione.

Emendamento n. 1 al contratto per lo studio clinico 17712 PI Serretta_V1_08Mag2017



Pharmacy Fee: A one-time payment in the amount of € 490.00 will be reimbursed to Hospital upon CRO/BAYER's approval of all regulatory documents, EC approval, signing of the contract and the conclusion of the study initiation visit to cover the Pharmacy fees related to the Trial. This payment will be made upon receipt of invoice from Hospital.

Unscheduled Visits: An Unscheduled Visit is a visit not expressly set forth in the Study Event Schedule of the Protocol and can be conducted at any time during the study treatment period if there are significant abnormal safety findings requiring control assessments according to the judgment of the Principal Investigator. The Unscheduled Visit can be also conducted for other reasons if sponsor approval for conducting the Visit was obtained by the site prior to the Visit. Payment for the Unscheduled Visit will be made upon receipt of invoice from Hospital. The Visit will be paid € 394.40. The Unscheduled Study Invoiceable Procedures completed on the Unscheduled Visit will be paid if conducted for the significant abnormal safety findings.

Additional Testing, Treatment or Procedures: Hospital will not be reimbursed for any additional testing, treatment, or procedures not required by the Protocol or specified in the agreement or in this Exhibit A, unless such additional testing, treatment or procedures are pre-approved by CRO/Bayer.

Other Payment Terms

Invoices shall be addressed to Bayer (name Bayer as recipient on the invoice) and sent on a quarterly basis to CRO.

Invoices shall include the following detail:

- Protocol number: 17712 and ICON Study number: 0234/0018
- Hospital name
- Hospital address, including country
- Hospital invoice number and invoice date
- Gross amount paid on behalf of Bayer to Hospital in Hospital's invoicing currency
- Gross amount paid on behalf of Bayer to

Amendment No. 1 to clinical study agreement 17712 PI Serretta_V1_08May2017

Questo pagamento sarà effettuato dopo ricezione della fattura dall' Azienda.

Costi della farmacia: all'Azienda sarà corrisposto un pagamento una-tantum della somma di € 490,00 dopo approvazione da parte di CRO/BAYER di tutti i documenti regolatori, approvazione CE, sottoscrizione del contratto e conclusione della visita di inizio studio per coprire i costi della farmacia associati alla Sperimentazione. Questo pagamento sarà effettuato dopo ricezione della fattura dall'Azienda.

Visite non programmate: una visita non programmata viene definita come una visita non espressamente stabilita nel Programma di Eventi dello Studio del Protocollo e può essere condotta in qualsiasi momento durante il periodo di trattamento dello studio, se sono stati osservati eventi anormali significativi relativi alla sicurezza che richiedono valutazioni di controllo secondo il giudizio dello Sperimentatore Principale. La visita non programmata può essere inoltre condotta per altri motivi se prima della visita era stata ottenuta dal centro l'approvazione del Promotore per l'esecuzione della visita. Il pagamento della visita non programmata sarà effettuato dopo ricezione della fattura dall'Azienda. La visita sarà pagata 394,40 €. Le procedure fatturabili non programmate completate durante la visita non programmata saranno pagate se condotte a causa di eventi anormali significativi riguardanti la sicurezza.

Ulteriori test, trattamenti o procedure: l'Azienda non sarà rimborsato per ulteriori test, trattamenti o procedure non richiesti dal protocollo o specificati nel contratto o in questo Allegato A, tranne in caso di ulteriori test, trattamenti o procedure pre-approvati da CRO/Bayer.

Altri termini di pagamento

Le fatture dovranno essere intestate a Bayer (indicare Bayer come ricevente sulla fattura) e inviate su base trimestrale alla CRO.

Le fatture dovranno contenere le seguenti informazioni:

- Numero di Protocollo: 17712 e numero studio di ICON: 0234/0018
- Nome dell'Azienda
- Indirizzo dell'Azienda, compreso lo stato
- Numero e data di fattura dell'Azienda
- Importo complessivo pagato per conto di Bayer all'Azienda in valuta di fatturazione dell'Azienda

Emendamento n. 1 al contratto per lo studio clinico 17712 PI Serretta_V1_08Mag2017

- Hospital in EUR
- Description of Items e.g. Study Visits and/or Invoiceable Procedures

All invoices submitted by Payee shall be mailed to ICON at the address set forth below:

Name:	ICON Plc
Address:	MAC 9 – 6th floor Via Benigno Crespi, 23 20159 Milan (Italy)
Tel:	02 46571100

Failure to send invoices to this address and failure to include INVESTIGATOR name, Protocol number and ICON Study number may result in payment delay.

By signing this amendment the Hospital acknowledges that Bayer and/or any of its affiliated companies may make public, as applicable, (1) the payments made by Bayer under this agreement and (2) any costs for accommodation, work related meals and travel of Principal Investigator, if they have been paid by Bayer and are related to the activities which are the subject of this agreement.

The Hospital declares that is aware that the above mentioned payments/costs relating to Research and Development will be published in an anonymized way, i.e. on aggregated level.

- Importo complessivo pagato per conto di Bayer all'Azienda in Euro
- Descrizione delle voci ad esempio Visite dello Studio e/o procedure fatturabili

Tutte le fatture presentate dal Beneficiario devono essere inviate ad ICON all'indirizzo indicato di seguito:

Nome:	ICON Plc
Indirizzo:	MAC 9 – 6° piano Via Benigno Crespi, 23 20159 Milan (Italia)
Tel:	02 46571100

Il mancato invio delle fatture a questo indirizzo e la mancata inclusione del nome dello SPERIMENTATORE, del numero di protocollo e del numero dello Studio ICON comporterà un ritardo nel pagamento.

Con la firma del presente emendamento l'Azienda prende atto che Bayer e/o altra società del Gruppo Bayer renderà pubblici, a seconda dei casi, (1) i pagamenti effettuati da Bayer secondo il presente contratto, (2) qualsiasi spesa per vitto, alloggio e viaggio dello Sperimentatore Principale, nel caso in cui esse vengano sostenute da Bayer e siano attinenti alle attività oggetto del presente contratto.

L'Azienda dichiara di essere a conoscenza che i suddetti pagamenti e spese relativi alle attività di Ricerca e Sviluppo saranno resi pubblici in forma anonima, su base aggregata.

IN WITNESS WHEREOF the Parties have executed this Amendment on the dates indicated below.

IN FEDE, le Parti hanno firmato questo Emendamento alle date indicate di seguito.

Signed for and on behalf of Bayer Pharma AG by ICON Clinical Research Limited/ Firmato in nome e per conto di Bayer Pharma AG da ICON Clinical Research Limited

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone"

Milan/date: / Milano/data: 24/05/2017

Palermo/date: / Palermo/data: 12-05-17




Name: / Nome: Dr.ssa Petra Bartolini
Function: / Funzione: Director of Clinical Operations



Name: / Nome: Dr. Fabrizio De Nicola
Function: / Funzione: Special Commissioner

Read and acknowledged by Investigator / Letto e attestato dallo Sperimentatore

Palermo/date / Palermo/data: 12-05-17



Name of Investigator: / Nome dello Sperimentatore: Prof. Vincenzo Serretta

