

EMENDAMENTO N. 2

al Contratto per la conduzione della Sperimentazione Clinica su Medicinali

Il presente Emendamento n. 2 (di seguito denominato "Emendamento") al Contratto per la conduzione della Sperimentazione Clinica su Medicinali ("Contratto")

è stipulato da e tra:

TRA

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" DI PALERMO (di seguito "Ente"), con sede legale in PALERMO, Via del Vespro 129 C.F. e P. IVA n. 05841790826, in persona della Direttrice Generale, Dott.ssa Maria Grazia Furnari, munita di idonei poteri di firma del presente atto

E

Janssen-Cilag SpA (di seguito "Janssen"), con sede legale in Milano (MI), viale Fulvio Testi 280/6, C.F. 00962280590 e P. IVA 02707070963, in persona del Dott. Marco Martelli e della Dott.ssa Elena Galbusera, in virtù dei poteri conferiti loro in qualità di Procuratori della Società con delibera del Consiglio di Amministrazione rispettivamente del 28 giugno 2019 e del 05 ottobre 2018

di seguito congiuntamente "le Parti"

Codice Protocollo:	64007957MMY3006
Prodotto in studio:	JNJ-64007957 (teclistamab)
Titolo del protocollo:	Uno studio randomizzato di fase 3 che confronta Teclistamab in monoterapia con pomalidomide, bortezomib, desametasone (PvD) o carfilzomib, desametasone (Kd) in partecipanti con mieloma multiplo recidivante o refrattario che hanno ricevuto da 1 a 3 linee terapeutiche precedenti, incluso un anticorpo monoclonale anti-CD38 e lenalidomide
Numero EudraCT:	2022-000928-37
Centro dello studio:	U.O. Ematologia

Premesso che:

- le Parti hanno perfezionato il Contratto in data 23 marzo 2023, successivamente emendato in data 27 giugno 2024.
- con istanza in data 2 maggio 2025, Janssen ha sottomesso al Comitato Etico territoriale la richiesta di autorizzazione per l'Emendamento sostanziale PA5 al Protocollo, che modifica la schedula delle attività del Protocollo, che è stato approvato durante la seduta del 30 luglio 2025;
- con istanza in data 2 maggio 2025, Janssen, presa atto della volontà dello Sperimentatore Principale, ha notificato al Comitato Etico competente l'aumento del numero di pazienti arruolabili nello Studio da circa 7 a circa 10 pazienti;
- le Parti intendono pertanto adeguare il Contratto a quanto sopra.

TUTTO CIÒ PREMESSO, TRA LE PARTI SI CONVIENE QUANTO SEGUE :

ART. 1

(Previsioni generali)

Le Premesse al Contratto devono intendersi integrate da quelle di cui al presente Emendamento, da considerarsi parte integrante ed essenziale del presente Emendamento e del Contratto.

Le condizioni ed i termini, nonché gli obblighi a carico delle Parti, nascenti dalle previsioni del Contratto, che non siano modificate dal presente Emendamento, rimangono invariati.

Art. 2

(Modifiche alle clausole contrattuali)

Art. 2 - Modifiche alle clausole contrattuali

L'Art.2 "Oggetto", l'Art. 6 "Corrispettivo" e Allegato A - BUDGET del Contratto si intende sostituito dal seguente, con modifiche evidenziate in grassetto:

"Art. 2 - Oggetto

..omissis..

2.6 Poiché la Sperimentazione prevede l'inclusione competitiva dei pazienti, è prevista da parte della Fondazione Policlinico l'inclusione di circa **10 (dieci)** soggetti, con il limite del numero massimo di 590 (cinquecentonovanta) pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti da Janssen.

..omissis..

"Art. 6 - Corrispettivo

6.1 Il corrispettivo, preventivamente valutato dall'Ente, pattuito per paziente eleggibile, valutabile e che abbia completato il trattamento sperimentale secondo il Protocollo e per il quale sia stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dalla Fondazione Policlinico per l'esecuzione della Sperimentazione e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari a:

Braccio A Parte 1	14.254,00€
Braccio B (PVd) Parte 1	16.346,00€
Braccio B (Kd due volte a settimana) Parte 1	26.104,00€

come meglio dettagliato nel Budget qui Allegato sub A.

..omissis..

ALLEGATO A – BUDGET

ONERI E COMPENSI

Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente coinvolto nello studio

Fornitura del/gli Medicinale/i Sperimentale/i affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N.

..omissis..

Compenso lordo a paziente coinvolto nello studio:

- **14.254,00€ + IVA** a paziente che completi il Braccio "A"
- **16.346,00€ + IVA** a paziente che completi il Braccio "B (PVd)"
- **26.104,00€ + IVA** a paziente che completi il Braccio "B (Kd due volte a settimana)"

Compenso per screening failure € 1.884,00 e unscheduled visit € 54,00.

Fasi economiche intermedie (nel caso in cui i pazienti non completino l'iter sperimentale):

Braccio A- Parte 1		Visita PA4 €+IVA	Informazioni aggiuntive
Visita di Screening		1.884,00	Janssen rimborserà all'Ente gli Screen Failures al costo previsto per la visita di Screening, previa approvazione di Janssen.
Ciclo 1	Giorno 1	1.328,00	
	Giorno 3	958,00	
	Giorno 5	1.040,00	
	Giorno 12	519,00	
	Giorno 19	478,00	
Ciclo 2	Giorno 1	521,00	
	Giorno 8	357,00	
	Giorno 15	357,00	
	Giorno 22	357,00	
Ciclo 3	Giorno 1	685,00	
	Giorno 15	398,00	
Ciclo 4	Giorno 1	565,00	
	Giorno 15	357,00	
Ciclo 5	Giorno 1	521,00	
	Giorno 15	357,00	
Ciclo 6	Giorno 1	685,00	
	Giorno 15	357,00	
Ciclo 7	Giorno 1	533,00	
	Giorno 15	338,00	Applicabile solo a Q2W
Ciclo X	Giorno 1	521,00	Da ripetere se necessario
	Giorno 15	338,00	Da ripetere se necessario (applicabile solo a Q2W)
Fine del Trattamento (EOT)		392,00	
Follow Up Pre-Progressione malattia	di	204,00	Da ripetere se necessario (al centro)
Follow Up Pre-Progressione malattia	di	58,00	Da ripetere se necessario (contatto telefonico)
Follow Up Post-Progressione malattia	di	204,00	Da ripetere se necessario (al centro)
Follow Up Post-Progressione malattia	di	58,00	Da ripetere se necessario (contatto telefonico)
Contatto Telefonico		58,00	Da pagare al posto delle tappe in loco di cui sopra, ad eccezione dello screening se la visita teleassistenziale/virtuale viene eseguita a causa delle restrizioni legate alla COVID-19.
Costo per Soggetto		14.295,00	(Il totale esclude eventuali visite telefoniche e di telemedicina/virtuali. Il totale include tutte le visite di dosaggio Q2W)

Braccio B (PVd) – Parte 1		Visita PA4 €+IVA	Informazioni aggiuntive
Visita di Screening		1.884,00	Janssen rimborserà all'Ente gli Screen Failures al costo previsto per la visita di Screening, previa approvazione di Janssen.
Ciclo 1	Giorno 1	720,00	
	Giorno 4	338,00	
	Giorno 8	478,00	
	Giorno 11	338,00	
Ciclo 2	Giorno 1	569,00	
	Giorno 4	338,00	
	Giorno 8	357,00	
	Giorno 11	338,00	
Ciclo 3	Giorno 1	569,00	
	Giorno 4	338,00	
	Giorno 8	357,00	
	Giorno 11	338,00	
Ciclo 4	Giorno 1	692,00	
	Giorno 4	304,00	
	Giorno 8	323,00	
	Giorno 11	304,00	
Ciclo 5	Giorno 1	613,00	
	Giorno 4	304,00	
	Giorno 8	323,00	
	Giorno 11	304,00	
Ciclo 6	Giorno 1	569,00	
	Giorno 4	304,00	
	Giorno 8	323,00	
	Giorno 11	304,00	
Ciclo 7	Giorno 1	569,00	
	Giorno 4	304,00	
	Giorno 8	304,00	
	Giorno 11	304,00	
Ciclo 8	Giorno 1	692,00	
	Giorno 4	304,00	
	Giorno 8	304,00	
	Giorno 11	304,00	
Ciclo X	Giorno 1	569,00	Da ripetere se necessario
	Giorno 8	304,00	Da ripetere se necessario
Fine del Trattamento (EOT)		351,00	
Follow Up Pre-Progressione malattia	di	204,00	Da ripetere se necessario (al centro)
Follow Up Pre-Progressione malattia	di	58,00	Da ripetere se necessario (contatto telefonico)
Follow Up Post-Progressione malattia	di	204,00	Da ripetere se necessario (al centro)

Braccio B (PVd) – Parte 1	Visita PA4 €+IVA	Informazioni aggiuntive
Follow Up Post- Progressione di malattia	58,00	Da ripetere se necessario (contatto telefonico)
Contatto Telefonico	58,00	Da pagare al posto delle tappe in loco di cui sopra, ad eccezione dello screening se la visita teleassistenziale/virtuale viene eseguita a causa delle restrizioni legate alla COVID-19.
Costo per Soggetto	16.346,00	Escluso il contatto telefonico

Braccio B (Kd due volte a settimana)	Visita PA4 €+IVA	Informazioni aggiuntive	
Visita di Screening	1.884,00	Janssen rimborserà all'Ente gli Screen Failures al costo previsto per la visita di Screening, previa approvazione di Janssen.	
Ciclo 1	Giorno 1	1.276,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 2	884,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 8	1.058,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 9	884,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 15	1.058,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 16	884,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 22	379,00	
Giorno 23	205,00	Visita applicabile se il desametasone viene somministrato per via endovenosa	
Ciclo 2	Giorno 1	1.048,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 2	807,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 8	860,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 9	807,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 15	860,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 16	807,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 22	224,00	
Giorno 23	205,00	Visita applicabile se il desametasone viene somministrato per via endovenosa	
Ciclo 3	Giorno 1	1.171,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 2	807,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 8	826,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 9	807,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 15	860,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 16	807,00	Include 1 ora di infusione
	Giorno 22	224,00	Al centro
	Giorno 22	58,00	Contatto telefonico
Giorno 23	205,00	Visita applicabile se il desametasone viene somministrato per via endovenosa	
Ciclo X	Giorno 1	1.029,00	Include 1 ora di infusione, da ripetere se necessario
	Giorno 2	807,00	Include 1 ora di infusione, da ripetere se necessario
	Giorno 8	807,00	Include 1 ora di infusione, da ripetere se necessario
	Giorno 9	807,00	Include 1 ora di infusione, da ripetere se necessario
	Giorno 15	841,00	Include 1 ora di infusione, da ripetere se necessario

Braccio B (Kd due volte a settimana)	Visita PA4 €+IVA	Informazioni aggiuntive
Giorno 16	807,00	Include 1 ora di infusione, da ripetere se necessario
Giorno 22	205,00	Da ripetere se necessario. Al centro
Giorno 22	58,00	Da ripetere se necessario. Applicabile solo dal 4° al 6° ciclo. Contatto Telefonico
Giorno 23	205,00	Da ripetere se necessario. Visita applicabile se il desametasone viene somministrato per via endovenosa
Fine del Trattamento (EOT)	351,00	
Follow Up Pre-Progressione di malattia	204,00	Da ripetere se necessario (al centro)
Follow Up Pre-Progressione di malattia	58,00	Da ripetere se necessario (contatto telefonico)
Follow Up Post-Progressione di malattia	204,00	Da ripetere se necessario (al centro)
Follow Up Post-Progressione di malattia	58,00	Da ripetere se necessario (contatto telefonico)
Contatto Telefonico	58,00	Da pagare al posto delle tappe in loco di cui sopra, ad eccezione dello screening se la visita teleassistenziale/virtuale viene eseguita a causa delle restrizioni legate alla COVID-19.
Costo per Soggetto	26.104,00	Escluso il contatto telefonico e le visite telefoniche

..omissis..

Parte 2 - Costi aggiuntivi per esami strumentali e/o di laboratorio da effettuarsi sulla base del Tariffario dell'Ente (o in difetto sulla base del nomenclatore tariffario della Regione dove è situato il Centro di sperimentazione) vigente al momento dell'erogazione delle rispettive prestazioni.

Procedura	Importo €+IVA	Informazioni aggiuntive
Re-consenting di un soggetto durante una visita regolarmente programmata	36,00	Dopo approvazione di Janssen.
Re-consenting di un soggetto al di fuori di una visita regolarmente programmata	74,00	
Contatto telefonico per perdita del soggetto al follow-up	58,00	Se un soggetto viene perso al follow-up, saranno rimborsati fino ad un massimo di 3 tentativi per soggetto.
Telefonata giornaliera per pazienti trattati in regime ambulatoriale	58,00	Per i soggetti arruolati nel braccio A e che effettuano il dosaggio in regime ambulatoriale, saranno effettuate chiamate di follow-up giornaliere da parte del personale del centro ospedaliero fino a 48 ore dopo la prima dose di trattamento.
Revisione ambulatoriale del diario della temperatura	19,00	Per i soggetti arruolati nel braccio A e che effettuano il dosaggio in regime ambulatoriale, i quali controlleranno la temperatura due volte al giorno e la registreranno in un diario dei partecipanti.
Ricovero ospedaliero	1294,00	<ol style="list-style-type: none"> 1. La tariffa per notte comprende le spese generali dell'ospedale, il personale, il monitoraggio dei pazienti e i pasti; 2. Braccio A: a discrezione dello sperimentatore e con il volere del soggetto randomizzato, per un minimo di 48 ore dopo ogni dose graduale e la prima dose di trattamento di teclistamab; 3. Braccio A: a discrezione dello sperimentatore, dopo la valutazione, se il soggetto manifesta segni di CRS, ICANS o altri eventi clinicamente significativi dopo una delle dosi di step-up o la prima dose di trattamento; 4. Braccio A: per il dosaggio se si è verificata una CRS/ICANS sARR di grado 3 alla precedente dose di trattamento.
Ripetizione Biopsia/aspirato (visita)	588,00	<ol style="list-style-type: none"> 1. La visita di biopsia/aspirato è inclusa nei totali delle visite nelle tabelle di cui sopra, secondo il calendario delle attività del protocollo allo Screening; 2. Se la biopsia/aspirato non viene effettuata nell'ambito delle cure di routine, deve essere pagata insieme al costo della procedura di biopsia/aspirato; 3. Questa tariffa copre i costi della sedazione, del patologo e della struttura.
Visita non programmata	54,00	<ol style="list-style-type: none"> 1. Il costo della visita deve essere pagato unitamente a una delle suddette valutazioni di sicurezza se condotta al di fuori di una visita regolarmente programmata; 2. Questo importo comprende il tempo dello Staff dello studio.
Esame fisico ripetuto/aggiuntivo	72,00	<ol style="list-style-type: none"> 1. L'esame fisico, l'esame neurologico (solo per il Braccio A) e l'ECG sono inclusi nelle tabelle di cui sopra, in accordo al protocollo; 2. Come indicato clinicamente.
Esame neurologico ripetuto/aggiuntivo (include la scala ICE)	53,00	
ECG ripetuto/aggiuntivo	53,00	
Ripetizione di segni vitali aggiuntivi	28,00	<ol style="list-style-type: none"> 1. I segni vitali sono inclusi nei totali delle visite nelle tabelle di cui sopra, in accordo al protocollo; 2. Per il monitoraggio di CRS o sARR; 3. Per supportare le date di inizio e fine di una AE; 4. Come indicato clinicamente.
Ripetizione del test di gravidanza (su siero)	33,00	<ol style="list-style-type: none"> 1. Il test di gravidanza su siero è inclusa nelle tabelle di cui sopra alla visita di screening, in accordo al protocollo;

Procedura	Importo €+IVA	Informazioni aggiuntive
Ripetizione del test di gravidanza (urine)	16,00	<p>2. Nei punti temporali sotto indicati per il braccio A e il braccio B (Kd)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entro 24 ore prima di Ciclo 1 Giorno 1 - Successivamente, ogni 28 giorni (ogni 14 giorni per le donne con mestruazioni irregolari). <p>3. Nei punti temporali sotto indicati per il braccio B (PvD);</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entro 24 ore prima di Ciclo 1 Giorno 1 - Settimanalmente per le prime 4 settimane di trattamento e a seguire ogni 21 giorni, o ogni 14 giorni per le donne con mestruazioni irregolari; - entro 3 giorni prima del Giorno 1 di ogni ciclo <p>4. Alla fine del trattamento.</p> <p>5. Come indicato clinicamente.</p>
MUGA (include interpretazione e referto)	481,00	<p>1. Al momento dello screening se non eseguita entro 42 giorni dalla randomizzazione;</p> <p>2. Braccio A e Braccio B (PvD): Come clinicamente indicato durante la fase di trattamento;</p> <p>3. Braccio B (Kd): ogni 6 mesi dopo il 1° giorno del ciclo 1, fino al termine del trattamento o se clinicamente indicato.</p>
Ecografia transtoracica (TTE) (include interpretazione e referto)	355,00	
Ecografia transesofagea (TEE) (include interpretazione e referto)	561,00	
Visita per l'ecografica transesofagea (TEE)	170,00	<p>1. Braccio A Se la procedura dell'ecografia transesofagea (TEE) non viene effettuata nell'ambito delle cure di routine, deve essere pagata insieme al costo dell'ecografia transesofagea (TEE);</p> <p>2. Questa tariffa copre il costo della sedazione, del coordinatore dello studio e della struttura.</p>
Ripetizione/aggiunta del test locale dell'epatite B (include HBsAG, Anti-HBs e anti-HBc)	110,00	<p>1. Il test locale per l'epatite B, l'epatite C e l'anticorpo dell'HIV è incluso nelle tabelle di cui sopra alla visita di screening, in accordo al protocollo;</p> <p>2. I campioni ripetuti o non programmati possono essere prelevati per motivi di sicurezza o per problemi tecnici dei campioni.</p> <p>3. Quando clinicamente indicato°</p>
Ripetizione/aggiunta del test locale per l'epatite C (include Anti-HCV)	61,00	
Ripetizione/Aggiunta del test locale degli anticorpi HIV	51,00	
Test locali dell'HIV RNA e della conta dei CD4	165,00	<p>1. Allo screening, per i soggetti con anamnesi di infezione da HIV;</p> <p>2. Braccio A: al 1° giorno del ciclo 1, al 1° giorno del ciclo 4 e successivamente ogni 12 settimane per i soggetti con anamnesi di infezione da HIV;</p> <p>3. Braccio B (PvD): al 1° giorno dei cicli 1, 5 e 9 e successivamente ogni 12 settimane per i soggetti con anamnesi di infezione da HIV;</p> <p>4. Braccio B (Kd): al Ciclo 1 Giorno 1 e successivamente ogni 12 settimane per i soggetti con anamnesi di infezione da HIV;</p> <p>5. Tutti i bracci: 3 e 6 mesi dopo l'ultima dose per i soggetti con anamnesi di infezione da HIV.</p>
HBV DNA (locale)	81,00	<p>1. Allo screening per i seguenti partecipanti con test HBsAg negativo;</p> <p>2. Se il soggetto è anti-HBs positivo e senza anamnesi di vaccinazione;</p> <p>3. Se il soggetto è positivo per l'anti-HBc e positivo o negativo per l'anti-HBs;</p> <p>4. Se il soggetto ha un'anamnesi nota di HBV, indipendentemente dai risultati di anti-HBs/anti-HBc ;</p> <p>5. Per i soggetti con anamnesi nota di infezione da HBV e risultati sierologici negativi per l'epatite B;</p> <p>6. Braccio A: al 1° giorno del ciclo 1, al 1° giorno del ciclo 4 e successivamente ogni 12 settimane per i soggetti con anamnesi di infezione da HBV;</p> <p>7. Braccio B (PvD): al 1° giorno dei cicli 1, 5 e 9 e successivamente al ogni 12 settimane per i soggetti con anamnesi di infezione da HBV;</p> <p>8. Braccio B (Kd): al Ciclo 1 Giorno 1 e successivamente ogni 12 settimane per i soggetti con anamnesi di infezione da HBV;</p> <p>9. Tutti i bracci: 3 e 6 mesi dopo l'ultima dose per i soggetti con anamnesi di infezione da HBV.</p> <p>10. Quando clinicamente indicato</p>

Procedura	Importo €+IVA	Informazioni aggiuntive
HCV RNA (locale)	138,00	1. Allo screening per i soggetti con anamnesi positiva al test per gli anticorpi dell'HCV; 2. Braccio A: al 1° giorno del ciclo 1, al 1° giorno del ciclo 4 e successivamente ogni 12 settimane per i soggetti con anamnesi di infezione da HCV; 3. Braccio B (PVd): al 1° giorno dei cicli 1, 5 e 9 e successivamente ogni 12 settimane per i soggetti con anamnesi di infezione da HCV; 4. Braccio B (Kd): al Ciclo 1 Giorno 1 e successivamente ogni 12 settimane per i soggetti con anamnesi di infezione da HCV; 5. Tutti i bracci: 3 e 6 mesi dopo l'ultima dose per i soggetti con anamnesi di infezione da HCV. 6. Quando clinicamente indicato
Ripetizione esame coagulazione (locale)	72,00	1. La coagulazione locale è inclusa nelle tabelle di cui sopra, in accordo al protocollo; 2. Se clinicamente indicato (anche all'insorgenza della CRS, se applicabile) durante la fase di trattamento.
Ripetizione Emoglobina A1c (locale)	44,00	1. L'emoglobina A1c locale è inclusa nelle tabelle di cui sopra, in accordo al protocollo; 2. Braccio A: ogni 12 settimane dopo il ciclo 4. 3. Braccio B (PVd): Giorno 1 del 9° ciclo e successivamente ogni 12 settimane . 4. Braccio B (Kd): Ciclo 4 Giorno 1 e successivamente ogni 12 settimane 5. Tutti i bracci: Per motivi di sicurezza o per problemi tecnici relativi ai campioni
Ripetizione esami ematologici (locale)	34,00	1. Le valutazioni di laboratorio sono incluse nelle tabelle di cui sopra, in accordo al protocollo;
Ripetizione esami chimici (locale)	111,00	2. Per motivi di sicurezza o per problemi tecnici relativi ai campioni;
Ripetizione esami TLS/acido urico (locale)	22,00	3. In caso sia necessario ripetere gli esami ematologici e chimici locale allo Screening per risultati che sono al limite dei criteri di inclusione
Amilasi locale	23,00	Se il test viene eseguito in aggiunta alla lipasi locale in qualsiasi visita in cui sono richiesti gli esami chimici.
Bilirubina diretta locale	21,00	Se richiesto per la malattia di Gilbert come parte del pannello chimico
Raccolta e trattamento di campioni di siero aggiuntivo per la valutazione delle malattie (es. <i>microglobulina B-2 del siero, immunoglobuline quantitative, SPEP e SIFE</i>)	25,00	
Raccolta ed elaborazione di un campione di urina aggiuntivo per la valutazione delle malattie (ad es. <i>UPEP e UIFE</i>)	23,00	1. Le valutazioni della malattia sono incluse nei costi totali delle visite riportate nella tabella sopra, secondo il calendario delle attività del protocollo. 2. Le valutazioni del laboratorio locale possono essere utilizzati se i dati del laboratorio centrale non sono disponibili.
B2-microglobulina-(esame locale)	49,00	
Albumina sierica (esame locale)	22,00	
Immunoglobuline quantitative (esame locale)	43,00	3. Dopo l'EOT, fino alla conferma della progressione di malattia (PD) o alla successiva terapia antimieloma (SST), se precedente.
Esame quantitativo delle proteine M del siero mediante elettroforesi (SPEP) - esame locale	62,00	4. Dopo EOT, SPEP e UPEP fino a 30 giorni dopo l'inizio della prima SST per i partecipanti con PD non confermata durante il trattamento. Per i partecipanti con malattia misurabile attraverso le catene leggere, la FLC del siero proseguirà anche durante questo periodo.
immunofissazione sierica (SIFE) - esame locale	53,00	5. FLC sierica, SIFE e/o UIFE ogni volta che si sospetta una CR o sCR.
FLC del siero (esame locale)	44,00	6. Per motivi di sicurezza o per problemi tecnici con i campioni.
Quantificazione delle proteine M urinarie mediante elettroforesi (UPEP) - esame locale	67,00	
Immunofissazione delle urine (UIFE) - esame locale	74,00	

Procedura	Importo €+IVA	Informazioni aggiuntive
Raccolta ed elaborazione di campioni di sangue aggiuntivi/ripetuti di PK, immunogenicità e biomarcatori	41,00	<ol style="list-style-type: none"> 1. Il prelievo e l'elaborazione dei campioni di sangue per la PK, l'immunogenicità e i biomarcatori sono inclusi nei costi totali delle visite riportate nella tabella sopra, in base al calendario delle attività del protocollo. 2. Per motivi di sicurezza o per problemi tecnici con i campioni. 3. Per aiutare a comprendere gli eventi avversi inspiegabili. 4. Quando clinicamente indicato. 5. Braccio A: Tec PK e campione di immunogenicità al Ciclo 9 Giorno 1 e Ciclo 12 Giorno 1. 6. Braccio A: Tec PK nella fase di Follow Up, 8 settimane dopo l'ultima dose. 7. Braccio A: in caso di sospetta CRS o neurotossicità/ICANS o sARR 8. Braccio A: campionamento di biomarcatori di proteine circolanti al 9° giorno del ciclo e al 12° giorno del ciclo. Per i partecipanti con CR o sCR confermata, verrà raccolto un ulteriore campione ogni 6 mesi dal momento della CR/sCR confermata fino alla PD. 9. Braccio A: campionamento di cellule singole/CyTOF e marcatori molecolari al 9° giorno del ciclo e al 12° giorno del ciclo. Per i partecipanti con CR o sCR confermata, verrà raccolto un ulteriore campione 12 mesi dopo il momento della CR/sCR confermata fino alla PD. 10. Braccio A: Raccolta del campione entro 8 giorni dopo un sovradosaggio di teclistamab. 11. Braccio B (PVD): Campionamento di biomarcatori di proteine circolanti al 12° giorno del ciclo e al 16° giorno del ciclo. Per i partecipanti con CR o sCR confermata, verrà raccolto un ulteriore campione ogni 6 mesi dal momento della CR/sCR confermata fino alla PD. 12. Braccio B (PVD): Campionamento di cellule singole/CyTOF e di marcatori molecolari al 12° giorno del ciclo e al 16° giorno del ciclo. Per i partecipanti con CR o sCR confermata, verrà raccolto un ulteriore campione 12 mesi dopo la conferma di CR/sCR fino alla PD. 13. Braccio B (Kd): raccolta dei campioni per i biomarcatori delle proteine circolanti al Ciclo 6 Giorno 1, ciclo 9 giorno 1 e ciclo 12 giorno 1. Per i partecipanti con CR o sCR confermata, verrà raccolto un ulteriore campione ogni 6 mesi dal momento della CR/sCR confermata fino alla PD. 14. Braccio B (Kd): Campionamento di cellule singole/CyTOF e di biomarcatori molecolari al 6° giorno del ciclo, al 9° giorno del ciclo e al 12° giorno del ciclo. Per i partecipanti con CR o sCR confermata, verrà raccolto un ulteriore campione 12 mesi dopo il momento della CR/sCR confermata fino alla PD. 15. Tutti i bracci: campionamento dei biomarcatori al momento della sospetta CR o sCR e al momento della PD°
Biopsia del midollo osseo (esame locale)	188,00	1. L'aspirato di midollo osseo e la preparazione del vetrino sono inclusi nei costi totali delle visite riportate nella tabella sopra, secondo il calendario delle attività del protocollo.
Aspirato di midollo osseo (esame locale)	178,00	2. Biopsia del midollo osseo al momento dello Screening, se richiesta in base alla prassi istituzionale o se raccomandata in caso di dubbi sulla qualità dell'aspirato midollare.
Preparazione del vetrino per aspirato di midollo osseo (esame locale)	77,00	3. In caso di sospetto di CR o sCR. 4.: Almeno 12 mesi dopo il momento della CR/sCR confermata per i partecipanti con CR o sCR confermata. 5. Al momento della PD, se precedente alla SST. 6. Aspirato di midollo osseo per aiutare a comprendere gli eventi avversi inspiegabili. 7. Come indicato clinicamente
Morfologia locale	222,00	1. Allo Screening, se non completato entro 42 giorni dalla randomizzazione.
Immunoistochimica locale (IHC)	124,00	2. In caso di sospetto di CR o sCR.
Immunofluorescenza locale (IF)	76,00	3. A 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60 e 72 mesi dopo il Ciclo 1 Giorno 1 per i soggetti partecipanti con CR o sCR confermata (a meno che entro 1 mese da un altro aspirato di midollo osseo).
Citometria a flusso locale	131,60	4. Al momento della PD, se precedente alla SST . 5. Per aiutare a comprendere gli eventi avversi inspiegabili. 6. Come indicato clinicamente
Citogenica locale - FISH	259,00	Allo Screening se le analisi FISH del laboratorio centralizzato falliscono, possono essere forniti i risultati dell'analisi FISH locale, se disponibili.
RM Cervello Intero (inclusa interpretazione e refertazione)	1.074,00	Per sospetto coinvolgimento del sistema nervoso centrale o segni clinici di coinvolgimento meningeo del mieloma multiplo
Citologia lombare (inclusa interpretazione e refertazione)	381,00	
Indagine scheletrica (compresa l'interpretazione e la refertazione)	198,00	<ol style="list-style-type: none"> 1. Allo Screening, se non già eseguito entro 42 giorni prima della randomizzazione. 2. Per i soggetti con anamnesi di plasmocitoma dei tessuti molli: ogni 12 settimane a partire dal Ciclo 1 Giorno 1 fino all'insorgenza di CR o PD confermata o all'inizio della SST.

Procedura	Importo €+IVA	Informazioni aggiuntive
Risonanza magnetica dell'intero corpo	1371,00	3. Come indicato clinicamente per documentare la risposta o la progressione.
Interpretazione e refertazione della risonanza magnetica	234,00	
TAC dell'intero corpo	697,00	
Interpretazione e refertazione della TAC	94,00	
PET/TAC (compresa l'interpretazione e la refertazione)	2524,00	
Dispensazione aggiuntiva di farmaci pre e post-trattamento per via orale	24,00	1. La dispensazione e la somministrazione via orale di farmaci pre e post-trattamento sono incluse nei costi totali delle visite riportate nella tabella sopra, in base al calendario delle attività del Protocollo. 2. Se somministrato per via endovenosa invece che per via orale come indicato clinicamente. 3. Farmaci di pre e post-trattamento facoltativi, come clinicamente indicato, a discrezione dello sperimentatore.
Dispensazione aggiuntiva di farmaci pre e post-trattamento per via endovenosa	45,00	
Somministrazione aggiuntiva di farmaci pre e post-trattamento per via endovenosa	80,00	
Dispensazione aggiuntiva sottocutanea	45,00	1. La dispensazione e la somministrazione di farmaci per lo studio sono incluse nei costi totali delle visite riportate nella tabella sopra, in base al calendario delle attività del Protocollo; 2. Se una dose di teclistamab viene ritardata ed è necessaria la dispensazione e somministrazione aggiuntiva; 3. Per la gestione della CRS; 4. Braccio B (PvD e Kd) per la prevenzione della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare
Somministrazione aggiuntiva sottocutanea	26,00	
Dispensazione e Somministrazione aggiuntiva di farmaci per via orale/inalatoria	24,00	1. La dispensazione e la somministrazione di farmaci per lo studio sono incluse nei costi totali delle visite riportate nella tabella sopra, in base al calendario delle attività del Protocollo. 2. Per la gestione di TLS, CRS, ,tossicità correlata al desametasone, AE immuno-correlati, ICANS e della sARRs. 3. Per la gestione e prevenzione delle infezioni. 4. Braccio B (PvD e Kd) per la prevenzione della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare. 5. Braccio B (PvD): Somministrazione intravenosa di Bortezomib per i soggetti con reazioni nel punto di iniezione al Bortezomib. 6. Braccio B (Kd): Somministrazione intravenosa di Dexamethasone.
Dispensazione e Somministrazione aggiuntiva di farmaci per via sottocutanea	125,00	
Dispensazione di immunoglobuline per via endovenosa o sottocutanea	45,00	Se necessario per la sostituzione di immunoglobuline per l'ipogammaglobulinemia secondo il protocollo e/o le linee guida istituzionali
Somministrazione di immunoglobuline sottocutanee (SCIG)	26,00	
Somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa (IVIG)	80,00	
Monitoraggio e revisione ePRO aggiuntivo/ripetuto	19,00	1. Il monitoraggio e la revisione di ePRO sono inclusi nei costi totali delle visite riportate nella tabella sopra, in base al Calendario delle attività del Protocollo. 2. Braccio B (Kd): Cicli 4, 5 e 6 Giorni 1, 8, 15 e 22.
CBC Locale	28,00	Per la gestione degli eventi avversi ematologici.
Fluidi per via endovenosa	77,00	Per la gestione della CRS o per la gestione della sARR
Ossigeno supplementare	29,00	
Visita di consulenza	178,00	1. Per la gestione di ICANS 2. Al bisogno, per i soggetti con neurotossicità
Chemioterapia (ora iniziale)	248,00	Per la gestione della CRS previa approvazione dello Sponsor
Chemioterapia (ogni ora successiva)	76,00	
Elettroencefalogramma (include interpretazione e referto)	528,00	Per la gestione di ICANS

Procedura	Importo €+IVA	Informazioni aggiuntive
Elettromiografia (include interpretazione e referto)	200,00	
Drenaggio del liquido cerebrospinale (CSF)	190,00	
Trattamento del campione di liquido cerebrospinale (CSF)	195,00	

Art. 3
(Validità)

Il presente Emendamento entra in vigore a partire dalla data della sua ultima sottoscrizione.

Ove le Parti abbiano dato esecuzione ad attività già approvate dal Comitato Etico come indicato in premessa e disciplinate dal presente Emendamento, tali attività, se eseguite medio tempore, dovranno considerarsi regolamentate dalle previsioni contenute nel presente Emendamento.

Tutte le altre previsioni contrattuali rimangono invariate.

Il presente Emendamento viene sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della Legge n. 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22.

Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula della presente seconda modifica, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.

L'imposta di bollo sull'originale informatico, è a carico di Janssen ed è assolta virtualmente da Janssen (Autorizzazione Agenzia delle Entrate n. 1 del 5/3/2007 - Uff. Monza)

Letto, confermato, sottoscritto digitalmente

Per Janssen-Cilag S.p.A.

Il Procuratore, Director Country Head

Dott.ssa Elena Galbusera

Firmato digitalmente*

Il Procuratore, Finance Director

Dott. Marco Martelli

Firmato digitalmente*

Per AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" DI PALERMO

La Direttrice Generale

Dott.ssa Maria Grazia Furnari

Firmato digitalmente*