

**ADDENDUM I AL CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU
MEDICINALI**

“Studio di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di MK-0616 nella riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) in partecipanti ad elevato rischio cardiovascolare” MK0616-015

TRA

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO “PAOLO GIACCONE” DI PALERMO (d'ora innanzi denominato/a “Ente”), con sede legale in PALERMO Via del Vespro 129 C.F. e P. IVA n. 05841790826, in persona del Legale Rappresentante, Dott.ssa Maria Grazia Furnari, munito di idonei poteri di firma del presente atto

E

MSD Italia S.r.l., con sede legale in Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma C.F. n. 00422760587 e P.IVA n. 00887261006, rappresentata dal Direttore dell'Area Terapeutica Dott.ssa Alessandra Minasi nella sua qualità di Procuratore Speciale, munito di appositi poteri (d'ora innanzi denominata “Società”), che in forza di apposita delega rilasciata in data 10 maggio 2022 agisce in nome proprio e per conto del Promotore della sperimentazione, Merck Sharp & Dohme LLC una consociata di Merck & Co., Inc., (Rahway, NJ. USA), con sede legale in 126 East Lincoln Ave. P.O. Box 2000 Rahway, New Jersey 07065 USA, (d'ora innanzi denominato “PROMOTORE”)

di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti".

Premesso che:

- A. **Le parti in data 12 settembre 2024 hanno stipulato un contratto per l'esecuzione della sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di fase 3, randomizzato, controllato con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di MK-0616 nella riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) in partecipanti ad elevato rischio cardiovascolare" (di seguito "Sperimentazione"), avente ad oggetto il Protocollo MK0616-015 versione n. 06 del 23 Maggio 2024 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "Protocollo"), codice EU CT n. 2022-502781-24 presso l'Ente, sotto la responsabilità del Dott. Angelo Baldassare Cefalù, in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito “Sperimentatore principale”), nell’UOC di Astanteria MCAU dell’ Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico “Paolo Giaccone” (di seguito “Centro di sperimentazione”);**
- B. **Le parti hanno concordato di integrare l'articolo 6 *Corrispettivo* nonché l'Allegato A Budget mantenendo invariate tutte le restanti condizioni;**
- C. **La modifica sostanziale SM-16 è stata regolarmente autorizzata a norma del Capo II del Regolamento europeo n. 536/2014, previo provvedimento di autorizzazione nazionale AIFA caricato sul portale UE di cui all'art. 80 del richiamato Regolamento europeo in data 28 febbraio 2025, che include il parere emesso dal Comitato Etico competente;**

D. I costi sotto riportati verranno applicati anche alle attività *medio tempore* svolte dal centro dopo l'approvazione dell'emendamento v. 07 al Protocollo del 25 settembre 2024

tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:

Art. 1 – Corrispettivo

L'articolo 6 viene modificato come di seguito (in grassetto le modifiche):

1.1 Il corrispettivo pattuito, preventivamente valutato dall'Ente, 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 dall'Ente per l'esecuzione della Sperimentazione e dei costi di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 14.097,50+ IVA per paziente che completa il braccio di trattamento,, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato *sub A*.

1.2 Il Promotore/la Società si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo, concordato tra le Parti. Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato A, paragrafo "Liquidazione e Fatture") sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore/la Società in base alle attività svolte. I compensi relativi alla Farmacia (dettagliati nell'allegato A) verranno fatturati separatamente, gli importi verranno rendicontati in base alle attività effettivamente svolte.

1.3 (a) Gli esami di laboratorio/strumentali, indicati in Allegato A (paragrafo "Oneri e Compensi" parte 1), richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull'Ente in quanto effettuati centralmente.

1.3 (b) Tutti gli esami di laboratorio/strumentali e ogni altra prestazione/attività aggiuntiva non compresa nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, richiesta dal Promotore/la Società, così come approvato dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente e come dettagliato in Allegato A (paragrafo "Oneri e Compensi" - parte 2), saranno rimborsati e fatturati dal Promotore/la Società in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.

1.4 L'Ente non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali. L'Ente non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti coinvolti successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione della Sperimentazione da parte del Promotore od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con il Promotore/la Società.

1.5 Il Promotore/la Società provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri, non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente in sperimentazione.

Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore/la Società e approvati per iscritto dallo stesso, ferma restando la comunicazione in forma codificata dei dati personali del paziente.

1.6 Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, il Promotore/la Società potrà integrare, con un addendum/emendamento/notifica, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.

1.7 In ottemperanza alla normativa sull'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Ente emetterà fatture in formato XML (Extensible Markup Language) e trasmesse tramite il Sistema di Interscambio (SDI).

Lo Sponsor comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica:

RAGIONE SOCIALE: MSD Italia Srl con sede legale e amministrativa in Via Vitorchiano 151, 00189 Roma

CODICE DESTINATARIO: UPDUVIM

C.F.: 00422760587

P.IVA: 00887261006

COORDINATE BANCARIE ENTE : Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone"
Coordinate nazionali:

CIN: P

CAB: 04600

ABI: 01005

Coordinate internazionali :

IBAN : IT86P0100504600000000218030 SIC

SWIFT: BNLIITRR

1.8 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al tariffario applicabile presso l'Ente, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i Pazienti in Sperimentazione, al cui pagamento il Promotore/la Società sia tenuto, né l'Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

1.9 Il Promotore/la Società mette inoltre a disposizione dei pazienti che partecipano alla Sperimentazione la possibilità di ottenere la copertura delle spese "vive" sostenute in relazione a ciascuna prestazione sanitaria effettuata presso l'Ente, nel rispetto della normativa applicabile, mediante le procedure, i massimali e le spese ammissibili preventivamente approvate dal Comitato Etico. La copertura delle spese deve essere effettuata esclusivamente attraverso l'amministrazione dell'Ente che attuerà le proprie procedure in materia. Ciascun paziente presenterà l'elenco delle spese all'Ente, con relativi giustificativi (a titolo semplificativo, scontrini fiscali, biglietto cartaceo o elettronico emesso per mezzo di trasporto, pagamenti POS ecc.); ai fini della copertura da parte del Promotore/della Società, tale elenco sarà debitamente codificato a cura dell'Ente. L'Ente, in considerazione della durata dello studio, concorderà i termini per la presentazione al Promotore/della Società dell'elenco delle spese relative ai pazienti e presentate all'Ente in occasione delle prestazioni sanitarie eseguite nel periodo di riferimento. Il

Promotore/la Società potrà controllare le somme richieste confrontandole con le visite eseguite dai pazienti ed effettuerà i relativi pagamenti in favore dell'Ente. Sarà quindi responsabilità dell'Ente provvedere alla copertura delle spese per ciascun paziente coinvolto, secondo gli importi di cui alla tabella dettagliata nel Budget qui allegato sub A (al paragrafo "Oneri e Compensi" - parte 3).

Qualora previsto dal Protocollo, è possibile una indennità compensativa per le spese sostenute, anche per l'accompagnatore di pazienti che siano impossibilitati a viaggiare da soli quali, ad esempio, i pazienti minorenni, i soggetti incapaci, i pazienti fragili. Ciascun paziente presenterà l'elenco delle spese all'Ente o al soggetto da questo delegato, ai fini del rimborso da parte del Promotore/della Società.

Tutti i costi relativi a voci non specificate nell'Allegato A non verranno rimborsati.

Le Parti concordano che le eventuali spese e commissioni bancarie dovute per i bonifici esteri dovranno essere addebitate interamente all'ordinante e in nessun caso potranno essere dedotte dall'importo che viene accreditato al beneficiario.

Resta inteso che per tutto quanto non espressamente modificato dal presente Addendum n. I occorre fare riferimento alle condizioni previste dalla Convenzione iniziale stipulate in data 12 settembre 2024, di cui tale Addendum deve intendersi quale parte integrante.

Il presente Addendum I entrerà in vigore a partire dalla data di ultima sottoscrizione.

Il presente Addendum I 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 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 del presente Addendum I, 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 assolta digitalmente dalla Società, come da autorizzazione Agenzia delle Entrate n. 1480/2022.

Letto, approvato e sottoscritto digitalmente

Per la Società: Il Procuratore Speciale

Dott.ssa **Minasi Alessandra**

Firma _____

Per l'Ente: Il Legale Rappresentante

Dott.ssa **Maria Grazia Furnari**

Firma _____

ALLEGATO A – BUDGET

L'Allegato A del budget viene modificato come di seguito (in grassetto le modifiche):

ONERI E COMPENSI

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

Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:

- Fornitura del/i Medicinale/i Sperimentale/i e/o di ogni altro materiale in sperimentazione o necessario allo svolgimento della stessa affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. (kit diagnostici, dispositivi medici, ecc.).
- Compenso per il Centro sperimentale a paziente completato (Compenso a paziente coinvolto – overhead aziendale - tutti i costi sostenuti dall'Ente per la sperimentazione¹): € 14.097,50 + IVA per paziente che completa il braccio di trattamento
- Fasi economiche intermedie (nel caso in cui i pazienti non completino l'iter sperimentale):
Per Patient Visit Cost:

VISITA	Costo IVA Esclusa
OLS Visit	€ 310,50
V1	€ 1.180,00
V2	€ 828,00
V3	€ 707,00
V4	€ 639,00
V5	€ 707,00
V6/TC	€ 73,00
V7	€ 754,00
V8/TC	€ 73,00
V9	€ 707,00
V10/TC	€ 73,00
V11	€ 754,00
V12/TC	€ 73,00
V13	€ 707,00
V14/TC	€ 73,00
V15	€ 754,00
V16/TC	€ 73,00
V17	€ 707,00
V18/TC	€ 73,00
V19	€ 754,00
V20/TC	€ 73,00
V21	€ 707,00
V22/TC	€ 73,00
V23	€ 754,00

¹ • costi amministrativi generali, costi sostenuti dal servizio farmaceutico per la gestione del/dei farmaco/i oggetto della Sperimentazione

V24/TC	€ 73,00
V25	€ 707,00
V26/TC	€ 73,00
V27	€ 754,00
Safety F/U TC	€ 73,00
FINAL VISIT	€ 791,00
Total	€ 14.097,50

- Tutti i costi rimborsabili relativi allo studio, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nello studio, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN (ad es. non vi sono prestazioni aggiuntive, gli esami strumentali e di laboratorio sono di tipo routinario per i pazienti in studio, oppure gli esami strumentali sono di tipo routinario per i pazienti in studio e quelli di laboratorio verranno effettuati con kit diagnostici forniti da Vendor, oppure gli esami di laboratorio verranno effettuati presso un unico laboratorio centralizzato esterno, a carico del Promotore/la Società).

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.

Costi Extra visita e addizionali fatturabili separatamente in accordo al protocollo	Costo IVA Esclusa
Start-up fee	€ 2.000,00
Site Validation una tantum	€ 200,00
Database Review or Chart / Record Review una tantum	€ 200,00
Departments Set Up Fee Una Tantum	€ 3.000,00
Contingency Allotment, Site *	€ 4.000,00
Full Screen Visit Failures Visit 1 - The first 5 screen failures shall be paid as they occur. Thereafter, 1 screen failures shall be paid for every 1 subjects randomized	€ 1.180,00
Full Screen Visit Failures Visit 2 - The first 5 screen failures shall be paid as they occur. Thereafter, 1 screen failures shall be paid for every 1 subjects randomized (100% of Visit 1 plus 75% of Visit 2)	€ 1.801,00
Optional Limited Screen Visit Failures - The first 5 screen failures shall be paid as they occur. Thereafter, 1 screen failures shall be paid for every subjects randomized 1	€ 310,50
Serum pregnancy if a urine test is not acceptable per local regulation	€ 27,00
Urine pregnancy, gonadotropin chorionic (hCG) (BetahCG); qualitative	€ 19,00
Gonadotropin; FSH, to confirm postmenopausal state for POCBP	€ 43,00
Direct Bilirubin, if total bilirubin is above the ULN	€ 10,00
Repeat ECGs, if investigator considers the V1 SCRNM ECG result to be inconsistent with prior determinations	€ 61,00
Full PE at Discon (if Discon does not occur at V7, V11, V15, V19, V23, or V27)	€ 107,00
Subsequent Telephone Contact to assess AE's (if needed)	€ 28,00
Rescreening at Visit 1	€ 1.180,00

Unscheduled Visits	€ 303,00
Phone call for vital status collection - discontinued participants	€ 83,00
Medical record/public record status collection - discontinued participants	€ 77,00
Lost to follow up vital status check - every 3 months	€ 56,00

Legenda * Contingency : in questo costo rientrano eventuali procedure extra protocollo risultanti da attività medico/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri, non previsti nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi previsti dal contratto, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente in sperimentazione. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto allo Sponsor e approvati per iscritto dallo stesso.

Compenso per la Farmacia come da tariffe riportate nella tabella sottostante se lo studio non ricade in quanto normato con delibera dell'AOUP 406/2018

Procedure	Costo Unitario Iva Esclusa
Istruttoria Sperimentazione – una tantum	€ 500,00
SIV -una tantum	€ 150,00
Corrispettivo per ogni fornitura	€ 50,00
Preparazione reso da rispedire (IMPs o contenitori termostati)	€ 400,00
Randomizzazione	€ 10,00
Assegnazione IWRS e Consegna farmaci al soggetto arruolato	€ 40,00
Visita di chiusura – una tantum	€ 150,00
Allestimento e consegna farmaci infusionali	€ 85,00
Dispensazione ai pazienti tramite corriere	€ 60,00

I compensi relativi alla Farmacia verranno fatturati separatamente, gli importi verranno rendicontati in base alle attività effettivamente svolte

Parte 3 - Indennità per i pazienti/accompagnatori coinvolti nello studio clinico:

Si fa rinvio alla bozza di addendum al contratto inclusa nel dossier della domanda ai sensi del Regolamento (UE) n. 536/2014, da intendersi richiamato nel presente Contratto come sua parte integrante e sostanziale.

Tipo di spesa	Restrizioni	Massimali rimborsati (IVA inclusa)	Categorie di soggetti	Note studio specifiche
Spese di viaggio A/R	- NO mezzo personale - NO business class	Euro 350,00/visita per soggetto	• Soggetti coinvolti • Altri soggetti (accompagnatore di soggetti coinvolti che non siano in grado di spostarsi in autonomia)	NA
Spese di vitto	- NO alcolici	Euro 60,00/giorno per soggetto	• Soggetti coinvolti	NA
Spese di alloggio	- NO categoria 5 stelle/lusso	Euro 250,00/notte per soggetto	• Soggetti coinvolti • Altri soggetti (accompagnatore di soggetti coinvolti che non siano in grado di spostarsi in autonomia)	NA

LIQUIDAZIONE E FATTURE

- Il compenso deve essere liquidato entro 90 giorni (*indicare*) dalla ricezione della fattura.
- La fattura deve essere emessa con cadenza prevista annuale secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore/la Società.