



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Deliberazione n. 1247

del 06/12/2024

Presa d'atto dell'Addendum n. 1 sottoscritto alla convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'UOC di Gastroenterologia e la Società ICON Clinical Research Limited per effettuare la Sperimentazione Clinica dal titolo: "Studio, di Fase III, randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato con placebo, a due bracci, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di elafibranor 80 mg sugli esiti clinici a lungo termine di partecipanti adulti affetti da colangite biliare primitiva (CBP)." Protocollo: CLIN - 60190 - 454 Codice EUCTR: 2023-505251-43-00 Sperimentatore: Prof.ssa Vincenza Calvaruso.

DIREZIONE GENERALE

Area Gestione Economico - Finanziaria

Il Responsabile dell'Ufficio atti deliberativi

Grazia Scalici

NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di contabilità

Non comporta ordine di spesa

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 proponente

La Direttrice Generale

Dott.ssa Maria Grazia Furnari

nominato con D.P. n. 324/Serv.1°/S.G. del 21/06/2024

Con l'intervento, per il parere prescritto dall'art. 3 del D.L.vo n. 502/92
così come modificato dal D.L.vo n. 517/93 e dal D.L.vo n. 229/99

del Direttore Amministrativo Dott. Sergio Consagra e del Direttore Sanitario Prof. Alberto Firenze
Svolge le funzioni di segretario verbalizzante

Sig.ra Grazia Scalici



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Delibera n. 1247 del 06/12/2024

LA DIRETTRICE GENERALE

- PRESO ATTO** che presso l'AIFA è stato istituito il Centro di Coordinamento nazionale dei Comitati Etici Territoriali e ricostituito con il Decreto del Ministro della Salute del 27/05/2021, garante dell'omogeneità delle procedure e del rispetto dei termini temporali;
- PRESO ATTO** dell'entrata in vigore in data 31/01/2022 del nuovo Regolamento (EU) n. 536/2014 del Parlamento Europeo sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano;
- VISTI** il Decreto 26 gennaio 2023 recante: "individuazione di quaranta comitati etici territoriali (di seguito indicato con DM 40 CET);
- il Decreto del 27 gennaio 2023, del Ministero della Salute recante misure relative all'individuazione e competenze dei Comitati Etici Territoriali;
- il Decreto 30.01.2023 recante: "definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali";
- PRESO ATTO** che, con delibera n. 916 del 30/06/2023 e ss.mm.ii., è stato istituito il CET (Comitato Etico Territoriale) e la Segreteria Tecnico Scientifica, in applicazione al Decreto Regionale n. 541/2023;
- che con delibera n. 1072 del 03.08.2023 è stato recepito il D.A. dell'Assessorato Salute RS n. 746 del 25.07.2023, successivamente integrato dalla nota n. 57116 "corretta applicazione art. 2 commi 5 e 6";
- VISTA** la delibera n. 166 del 15/02/2024 di sottoscrizione della Convenzione economica tra l'AOUP e la Società ICON Clinical Research Limited per effettuare la Sperimentazione Clinica dal titolo: "Studio, di Fase III, randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato con placebo, a due bracci, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di elafibranor 80 mg sugli esiti clinici a lungo termine di partecipanti adulti affetti da colangite biliare primitiva (CBP)." Protocollo: CLIN - 60190 - 454 Codice EUCTR: 2023-505251-43-00 Sperimentatore: Prof.ssa Vincenza Calvaruso;



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

DATO ATTO che in data 22/10/2024 il Promotore ha ricevuto il Provvedimento Favorevole di AIFA che autorizza la modifica sostanziale al Budget di Studio relativamente al programma delle visite, alle procedure da eseguire e l'implementazione di strumenti in comodato d'uso ;

VISTO L'Addendum n.1, allegato 1, alla Convenzione, sottoscritta tra l'AOUP e la Società ICON Clinical Research Limited per effettuare la Sperimentazione Clinica Protocollo: CLIN - 60190 - 454;

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

DELIBERA

Di prendere atto dell'Addendum n. 1 sottoscritto alla convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'UOC di Gastroenterologia e la Società ICON Clinical Research Limited per effettuare la Sperimentazione Clinica dal titolo: "Studio, di Fase III , randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato con placebo, a due bracci, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di elafibranor 80 mg sugli esiti clinici a lungo termine di partecipanti adulti affetti da colangite biliare primitiva (CBP) ." Protocollo: CLIN - 60190 - 454 Codice EUCTR: 2023-505251-43-00 Sperimentatore: Prof.ssa Vincenza Calvaruso;

di prendere atto che i proventi derivanti dallo Sponsor per la conduzione dello Studio, verranno ripartiti in conformità all'art. 4 - Aspetti economici- finanziari - del Regolamento Aziendale disciplinante gli aspetti procedurali, amministrativi ed economici degli studi Osservazionali, delle Sperimentazioni cliniche, dei Dispositivi Medici e delle Iniziative di Ricerca afferenti all'AOUP approvato con Delibera n. 62 del 19/01/2024.

Il Direttore Sanitario
Prof. Alberto Firenze

Il Direttore Amministrativo
Dott. Sergio Consagra

La Direttrice Generale
Dott.ssa Maria Grazia Furnari



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 28/12/2024 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

Imposta di bollo assolta in modo virtuale ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, con sede legale in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano protocollata in data 14 giugno 2023 sul REGISTRO UFFICIALE con il numero 203622)/Stamp duty is paid electronically by ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, with registered office in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to art. 15 of the Presidential Decree (D.P.R.) 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan registered on 14 June 2023 on the OFFICIAL REGISTER with number 203622).

EMENDAMENTO n. 1 AL CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SUI MEDICINALI	AMENDMENT no. 1 TO THE AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS
Il presente emendamento al contratto (di seguito "Emendamento n. 1") viene stipulato ed entra in vigore a partire dal 23 ottobre 2024, data del provvedimento di autorizzazione nazionale AIFA caricato sul portale UE di cui all'art. 80 del che include il parere emesso dal Comitato Etico Territoriale (di seguito "Data di Efficacia")	This amendment to the agreement (hereinafter "Amendment no. 1") is made and entered into effective as of 23 October 2024, date of provision of national authorization from the AIFA uploaded to the EU portal, referred to in Art. 80 of the Regulation, which includes the opinion issued by the Territorial Ethics Committee (hereinafter "Effective Date")
TRA:	BETWEEN:
ICON Clinical Research Limited, con sede legale in South County Business Park, Leopardstown, Dublino 18, Irlanda, C.F. e P.IVA n. IE 8201978R, in persona del procuratore delegato alla firma del presente Emendamento n.1 (di seguito "CRO"), che agisce in nome proprio e nell'interesse di Ipsen Bioscience, Inc. con sede legale in One Main Street 7th Floor Cambridge, MA 02142, USA (di seguito "Promotore"), vincolando il Promotore ai termini del presente Emendamento n.1, in forza di idonea lettera di autorizzazione conferita in data 21 settembre	ICON Clinical Research Limited, headquartered in South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, Tax ID and VAT no. IE 8201978R, through its attorney appointed to sign this Amendment no.1 (hereinafter the "CRO"), acting in its own name and in the interests of Ipsen Bioscience, Inc. with registered address at One Main Street 7th Floor Cambridge, MA 02142, USA (hereinafter the "Sponsor"), binding the Sponsor to the terms of this Amendment no.1, by virtue of the letter of authorization granted on 21 September 2023,

2023,	
E	AND
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" DI PALERMO (d'ora innanzi l'"Ente"), con sede legale in PALERMO (Italia), Via del Vespro 129, C.F. e P. IVA n. 05841790826, in persona del Legale Rappresentante, Dott.ssa Maria Grazia Furnari, in qualità di Direttrice Generale.	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" DI PALERMO (hereinafter the " Institution "), headquartered in PALERMO (Italy), Via del Vespro 129, Tax ID and VAT no. 05841790826, through its Legal Representative, Dr. Maria Grazia Furnari, in the capacity of General Manager.
Quando designati collettivamente, di seguito denominate le " Parti "	Hereinafter collectively referred to as the " Parties "
PREMESSO CHE	WHEREAS
Le Parti hanno stipulato un contratto per sperimentazione clinica in data 15 febbraio 2024 (di seguito il " Contratto "), per la conduzione di una sperimentazione clinica dal titolo " <i>Studio di fase III, randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato con placebo, a due bracci, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di elafibranor 80 mg sugli esiti clinici a lungo termine di partecipanti adulti affetti da colangite biliare primitiva (CBP)</i> " (di seguito " Sperimentazione ")	The Parties entered into a clinical trial agreement dated 15 February 2024 (hereinafter the " Agreement "), to provide for the conduct of a clinical trial entitled " <i>A Phase III Randomised, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor 80 mg on Long-Term Clinical Outcomes in Adult Participants with Primary Biliary Cholangitis (PBC)</i> " (hereinafter the " Trial ")
Le Parti desiderano modificare il Contratto secondo i termini e le condizioni del presente	The Parties hereto wish to supplement the Agreement in accordance with the terms and

Emendamento n.1 in seguito all'aggiornamento del protocollo e per aggiungere nuovi Strumenti in comodato d'uso.	conditions of this Amendment no. 1 following the update of Protocol and to add new Instruments provided on loan for use.
CIÒ PREMESSO, E IN CONSIDERAZIONE DELLE PREMESSE E DELLE PATTUZIONI E DEGLI IMPEGNI RECIPROCI QUI CONTENUTI, LE PARTI CONVENGONO QUANTO SEGUE:	NOW, THEREFORE, IN CONSIDERATION OF THE PREMISES AND MUTUAL PROMISES AND UNDERTAKINGS HEREIN CONTAINED, THE PARTIES HERETO AGREE AS FOLLOWS:
Le Parti ora desiderano emendare il Contratto secondo i termini e le condizioni del presente Emendamento n. 1 in ragione dell'emendamento al protocollo della Sperimentazione versione 4.0 datato 22 aprile 2024, che dà origine a • modifica del programma delle visite • modifica delle procedure da eseguire e che porterà a modifiche del budget. Vengono inoltre aggiunti Strumenti in comodato d'uso.	The Parties now wish to amend the Agreement as per the terms and conditions of this Amendment no. 1 due to the Trial protocol amendment version 4.0 dated 22 April 2024 which results in a • change to the visits schedule • change to the procedures to be conducted and which will lead to budgetary changes. Instruments on loan for use are also added.
Le Parti si accordano come segue: 1) A partire dalla Data di Efficacia, la sezione 6.1 dell'Art. 6 del Contratto viene modificata con la seguente nuova disposizione: 6.1 Il corrispettivo pattuito, preventivamente valutato dall'Ente, per paziente eleggibile,	The Parties hereby agree as follows: 1) As of the Effective Date, Section 6.1 of Article 6 of the Agreement is amended with the following new provision: 6.1 The remuneration agreed, which was previously assessed by the Institution, for each

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 € 16.828,70 sedicimilaottocentoventotto/70) per paziente come meglio dettagliato nel budget allegato (Allegato A1 - BUDGET DETTAGLIATO). 2) sostituire l'ALLEGATO A – Budget per riflettere le modifiche al budget apportate. 3) A partire dalla Data di Efficacia, la sezione 5.1 dell'articolo 5 -Comodato d'uso viene modificato con la seguente nuova disposizione: 5.1 Il Promotore concede in comodato d'uso gratuito all'Ente, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss c.c.i, gli Strumenti (come di seguito definiti) meglio descritti in appresso, unitamente al pertinente materiale d'uso (d'ora innanzi cumulativamente gli "Strumenti"): iPhone, Apple 6S/7/8 uno per paziente, del valore approssimativo di Euro 574,00 ciascuno. A seconda del numero di pazienti	eligible, assessable patient who has completed the Trial treatment according to the Protocol and for whom the related CRF/eCRF has been duly compiled, including all the costs incurred by the Institution in execution of the Trial and the costs of all the related activities, is €16,828.70 (sixteen thousand eight hundred twenty-eight/70) per patient, as specified in more detail in the attached budget (Annex A1 - DETAILED BUDGET). 2) replace ANNEX A – Budget to reflect the budget changes made. 3) As of the Effective Date, Section 5.1 of Article 5 – Loan for Use is amended with the following new provision: 5.1 The Sponsor hereby grants on free loan to the Institution, which accepts pursuant to Articles 1803 et seq. of the Italian Civil Code, the Instruments (as defined afterwards) further described below, together with the relevant consumable materials (hereinafter collectively the "Instruments"): 1 iPhone, Apple 6S/7/8 one per patient, with approximate value of Euro 574.00 each. Depending on the number of patients actually enrolled at the Trial Site, the number of
--	---

effettivamente arruolati presso il Centro di Sperimentazione, il numero di iPhone forniti al Centro di Sperimentazione potrà variare; n. 1 iPad, Apple 6^a Gen del valore approssimativo di Euro 791,00; n.1 macchina ECG, Modello ECG Recorder con Touch Screen Schiller, Cardiovit FT-1 CRO Produttore: Schiller, Azienda Fornitrice Quipment del valore approssimativo di Euro 2.163,00; n.1 Fibroscan, tipologia dispositivo: F430 mini +, nome del dispositivo "FibroScan 430 mini +" Produttore e Azienda Fornitrice: Echosens del valore approssimativo di Euro 131.223. [...]	iPhones provided to the Trial Site may vary; no. 1 iPad, Apple 6th Gen, with approximate value of Euro 791.00; no. 1 ECG machine, Model ECG Recorder w/ Touch Screen Schiller, Cardiovit FT-1 CRO Manufacturer: Schiller, Supplier company Quipment, with approximate value of Euro 2,163.00; no. 1 Fibroscan Device type F430 mini +, device name "FibroScan 430 mini+" Manufacturer and Provider: Echosens, with approximate value of Euro 131,223. [...]
Ad eccezione di quanto altrimenti disposto dal presente Emendamento n. 1, tutti gli altri termini e le condizioni del Contratto rimarranno invariati in vigore a tutti gli effetti in conformità ai suoi termini.	Except as otherwise provided in this Amendment no. 1, all other terms and conditions of the Agreement shall remain unchanged in full force and effect in accordance with its terms.
AD ATTESTAZIONE DI QUANTO SOPRA, le Parti hanno provveduto a far sottoscrivere il presente Emendamento n. 1 dai rispettivi rappresentanti debitamente autorizzati con firma digitale ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15,	IN WITNESS WHEREOF, the Parties have, by their duly empowered representatives, digitally signed this Amendment no. 1 in accordance with Article 24 of Legislative Decree 82/2005, in accordance with the provisions of Article 15 paragraph 2bis

Imposta di bollo assolta in modo virtuale ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, con sede legale in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano protocollata in data 14 giugno 2023 sul REGISTRO UFFICIALE con il numero 203622)/Stamp duty is paid electronically by ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, with registered office in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to art. 15 of the Presidential Decree (D.P.R.) 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan registered on 14 June 2023 on the OFFICIAL REGISTER with number 203622).

comma 2bis della Legge n. 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18 ottobre 2012, n. 179, convertito in Legge 17 dicembre 2012 n. 22. L'imposta di bollo viene assolta in modo virtuale da ICON Holdings Clinical Research International Limited – Italian Branch, con sede legale in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano protocollata in data 14 giugno 2023 sul Registro Ufficiale con il numero 203622).	of Law no. 241/1990 as supplemented by Article 6, Decree Law no. 179 of 18 October 2012, converted into Law no. 22 of 17 December 2012. The stamp duty is paid electronically by ICON Holdings Clinical Research International Limited – Italian Branch, with registered office in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to art. 15 of the Presidential Decree (D.P.R.) 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan registered on 14 June 2023 on the Official Register with number 203622).
[Il resto della pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto - segue la pagina delle firme]	[Remainder of page intentionally left blank - signature page follows]

Imposta di bollo assolta in modo virtuale ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, con sede legale in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano protocollata in data 14 giugno 2023 sul REGISTRO UFFICIALE con il numero 203622)/Stamp duty is paid electronically by ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, with registered office in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to art. 15 of the Presidential Decree (D.P.R.) 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan registered on 14 June 2023 on the OFFICIAL REGISTER with number 203622).

Per la CRO/For the CRO

Il procuratore delegato/The delegated attorney

Dott./Dr. Francesco Falcicchio

Firmato digitalmente / Digitally signed



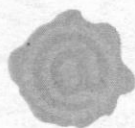
Digitally signed by FALCICCHIO FRANCESCO
C=IT

Per l'Ente / For the Institution

Il Legale Rappresentante o suo delegato/The Legal Representative or his/her delegate

La Direttrice Generale/ General Manager

Dott.ssa/Dr. **Maria Grazia Furnari**



Maria Grazia
Furnari
02.12.2024
10:44:19
GMT+02:00

ALLEGATO A – BUDGET	ANNEX A - BUDGET
1 – ONERI E COMPENSI Oneri fissi e compenso per paziente coinvolto nella Sperimentazione - Fornitura dei Medicinali Sperimentali e/o di ogni altro materiale in Sperimentazione o necessario allo svolgimento della Sperimentazione affinché non vi sia aggravio di costi a carico del Sistema Sanitario Nazionale: si faccia riferimento all'art. 4.1 del Contratto. - Compenso a paziente coinvolto nella Sperimentazione: € 16.828,70 (sedicimilaottocentoventotto/70) per paziente. - Fasi economiche intermedie (nel caso in cui i pazienti non completino l'iter sperimentale): Visita Compenso/paziente: si faccia riferimento all'Allegato A1. Tutti i costi rimborsabili relativi alla Sperimentazione, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nella Sperimentazione, non comporteranno aggravio di costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale.	1 – COSTS AND PAYMENTS Fixed costs and payment per patient involved in the Trial - Supply of the Trial Drugs and/or of any other materials required for the Trial provided that there are no extra costs for the National Health Service: refer to art. 4.1 of Agreement. - Payment per patient involved in the Trial: €16,828.70 (sixteen thousand eight hundred twenty-eight/70) per patient. - Interim financial phases (if the patients do not complete the Trial procedure): Visit Compensation/patient: please refer to Annex A1. All the reimbursable costs of the Trial, including those covered by the contribution per patient involved in the Trial, shall not lead to any extra costs payable by the National Health Service.
Parte 2 Rimborso per i pazienti/accompagnatori coinvolti nella Sperimentazione clinica: Si fa rinvio al modello "Indennità per i partecipanti	Part 2 Reimbursement for the patients/carers involved in the clinical Trial:

alla Sperimentazione", incluso nel dossier della domanda ai sensi del Regolamento (UE) n. 536/2014, da intendersi richiamato nel Contratto come sua parte integrante e sostanziale.	Refer to the "Compensation for Trial participants" form, included in the application file pursuant to Regulation (EU) No. 536/2014, to be understood as referred to in the Agreement as an integral and substantial part of same.
2 - TERMINI E CONDIZIONI DI PAGAMENTO a. Beneficiario: i pagamenti verranno effettuati tramite bonifico bancario e in conformità con i termini del presente Allegato A, a favore dell'Ente (di seguito anche indicato come "Beneficiario"). Non sarà effettuato alcun pagamento al Beneficiario prima di aver completato: (1) la sottoscrizione del Contratto, (2) la trasmissione di tutti i documenti regolatori alla CRO, (3) l'approvazione da parte del Comitato Etico e (4) il ricevimento da parte della CRO del Modulo con i dettagli del Beneficiario compilato. L'Ente riconosce e concorda che il Beneficiario designato nel Contratto è l'effettivo Beneficiario ai sensi dello stesso. Tutti i pagamenti effettuati dalla CRO come qui stabilito saranno dovuti unicamente al Beneficiario. Eventuali pagamenti effettuati a favore del Beneficiario e che siano dovuti a qualsivoglia altra parte che realizzi servizi correlati alla Sperimentazione sono una questione di esclusiva competenza tra Beneficiario e tale parte.	2 – PAYMENT TERMS AND CONDITIONS a. Payee: Payments will be made by bank transfer and in accordance with the terms of this Annex A to the Institution (hereinafter also referred to as "Payee"). No payments will be made to the Payee until the following are completed: (1) execution of the Agreement, (2) submission of all regulatory documents to CRO, (3) Ethics Committee approval and (4) CRO receipt of the completed Beneficiary Details Form. The Institution acknowledges and agrees that the Payee designated herein is the proper Payee for Agreement. All payments made by CRO as set forth herein shall be payable solely to Payee. Any such payments made to Payee which are due to any other party performing services in connection with the Trial shall be a matter solely between Payee and such party.

b. Valuta: tutti gli importi indicati nel presente Allegato A sono espressi in Euro e i pagamenti saranno effettuati in Euro. c. IVA: tutti i compensi si intendono IVA esclusa. Nelle seguenti circostanze limitate, alle somme dichiarate nell'Allegato A1 deve essere aggiunta l'imposta sul valore aggiunto o un'imposta sulle vendite equivalente ("IVA"): i. laddove sia stato concordato dall'Ente e dalla CRO che l'IVA è correttamente imputabile alla fornitura; e ii. nel caso in cui l'Ente abbia indicato il proprio numero di partita IVA di seguito; e iii. al ricevimento di una fattura valida con partita IVA. Tutte le altre tasse sono incluse negli importi indicati nell'Appendice A1. Numero di partita IVA dell'Ente: 05841790826 d. Ritenute Fiscali: alla CRO può essere richiesto dalla legge e/o da altra autorità fiscale competente di detrarre talune ritenute d'acconto dai pagamenti effettuati a favore del Beneficiario ("Ritenute Fiscali"). Se e nella misura in cui la CRO applica Ritenute Fiscali ai pagamenti a favore del Beneficiario e versa correttamente l'importo di tali Ritenute Fiscali all'autorità fiscale competente,	b. Currency: all amounts stated in this Annex A are in Euro, and payments will be made in Euro. c. VAT: All fees are stated on a VAT exclusive basis. In the following limited circumstances Value Added Tax or an equivalent sales tax ("VAT") shall be added to any sums stated in Annex A1: i. Where it is agreed by the Institution and CRO that VAT is correctly chargeable on the supply; and ii. Where the Institution has listed its VAT number below; and iii. Upon receipt of a valid VAT invoice. All other taxes are included in the sums stated in Annex A1. Institution VAT number: 05841790826 d. Withholding Taxes: CRO may be required by law/and or the relevant tax authority to deduct certain withholding taxes from payments made to Payee ("Withholding Taxes"). If and to the extent that CRO applies Withholding Taxes to payments to the Payee and correctly remits the amount of any such Withholding Taxes to the relevant tax authority, CRO will be regarded for the purposes of
---	---

si riterrà che la CRO, ai fini della determinazione dell'importo dovuto dalla CRO a favore del Beneficiario/dell'Ente, abbia ottemperato alle proprie responsabilità nei confronti del Beneficiario per un importo pari all'importo di tali Ritenute Fiscali correttamente detratte e versate. Ove richiesto dalla normativa vigente, la CRO fornirà al Beneficiario la certificazione dell'importo di tali Ritenute Fiscali versate in una forma accettabile ai sensi della normativa vigente.	determining the amount owed by CRO to Payee as having discharged its liability to the Payee/Institution in an amount equal to the amount of any such Withholding Taxes correctly deducted and remitted. Where required to do so under applicable legislation, CRO shall provide Payee with certification of the amount of such Withholding Taxes remitted in a form acceptable under relevant legislation.
e. Costi per partecipante qualificato: i pagamenti saranno effettuati per partecipante qualificato e per visita per le visite completate e i dati inseriti nelle CRF ("Visite Completate"), come specificato nell'Allegato A1 accluso, esclusi i costi a livello della Sperimentazione e gli articoli fatturabili elencati separatamente. Il pagamento per partecipante qualificato randomizzato che ha completato parzialmente la Sperimentazione, ossia interruzioni anticipate, sarà effettuato per visita in base alle attività completate.	e. Per Qualified Participant Costs: Payments will be made on a per qualified participant, per visit basis for visits completed and data entered into the CRFs ("Completed Visits"), as detailed in the attached Annex A1, excluding Trial level costs and invoiceable items listed separately. Payment for partially completed, randomized, qualified participants, i.e. early terminations, will be made on a per visit basis for work completed.
f. Pagamenti Periodici: i Pagamenti Periodici saranno effettuati a cadenza trimestrale per partecipante qualificato, per visita in base ai dati delle Visite Completate inseriti nelle CRF. Il Beneficiario riceverà l'85% di ogni pagamento	f. Ongoing Payments: Ongoing Payments will be made on a quarterly basis on a per qualified participant, per visit basis based on Completed Visits data entered into the CRFs. The Payee shall receive 85% of each payment due, and 15% shall

dovuto e il 15% verrà trattenuto fino al termine della Sperimentazione e alla risoluzione di tutte le richieste di chiarimento del centro, e costituirà il Pagamento Finale (come definito di seguito). g. Pagamento Finale: il pagamento finale includerà gli importi cumulativi trattenuti delle somme di denaro guadagnate al momento dell'accettazione finale della CRF da parte della CRO/del Promotore, emissione di tutti i chiarimenti sui dati, ricevimento e approvazione di tutti i documenti regolatori in sospeso come richiesto dalla CRO/dal Promotore, risoluzione di tutte le richieste di chiarimento in sospeso, restituzione di eventuali Strumenti forniti dalla CRO, restituzione alla CRO/al Promotore di tutte le forniture non utilizzate e una volta soddisfatte tutte le altre condizioni stabilite nel presente Contratto (di seguito, il "Pagamento Finale"). Il Beneficiario avrà a disposizione fino a sessanta (60) giorni dal Pagamento Finale (data del bonifico del Pagamento Finale) per inviare eventuali fatture in sospeso o discrepanze di pagamento ai fini del rimborso. Se il denaro già corrisposto al Beneficiario da parte della CRO supera la somma del Pagamento Finale, la differenza deve essere prontamente restituita dal Beneficiario alla CRO	be withheld until Trial completion and resolution of all site queries, constituting the Final Payment (defined below). g. Final Payment: The final payment will include the cumulative withheld amounts of monies earned upon final acceptance by CRO/Sponsor of the CRF, all data clarifications issued, the receipt and approval of any outstanding regulatory documents as required by CRO/Sponsor, resolution of all outstanding queries, the return of any CRO provided Instruments, the return of all unused supplies to CRO/Sponsor, and upon satisfaction of all other applicable conditions set forth in this Agreement (hereinafter the "Final Payment"). The Payee will have up to sixty (60) days from the Final Payment (date of Final Payment wire) to submit any outstanding invoices, or 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 within thirty (30) days.
--	---

entro trenta (30) giorni. h. Rimborso dei Mancati Superamenti Dello Screening: Per "fallimento dello screening" si intende un soggetto della Sperimentazione che firma un modulo di consenso informato ("ICF") approvato, completa la/e visita/e di screening iniziale/i, ma che risulta non soddisfare i criteri di idoneità in base ai risultati di una procedura o di un'analisi richiesta dalla Sperimentazione durante la visita di screening e non viene randomizzato nella Sperimentazione. I fallimenti dello screening saranno rimborsati in base al tasso di fallimento dello screening indicato nell'Allegato A-1 e ai dati inseriti nelle CRF. Verranno pagati fino ad un massimo di 3 Mancati superamenti dello screening. Il numero massimo di Mancati superamenti dello screening può essere incrementato tramite approvazione scritta del Promotore, nel qual caso non sono richiesti emendamenti a Contratto. La percentuale di ritenuta, come descritto nella sezione "Pagamenti Periodici" di cui sopra, non è applicabile al rimborso dei Mancati Superamenti Dello Screening. i. Spese di avviamento: un valore di avviamento una tantum di € 2.800,00 sarà versato al Beneficiario al ricevimento della fattura e a	h. Screen Failure Reimbursement: A "Screen Failure" is defined as a Trial Subject who signs an approved ICF and completes the initial screening visit(s), but is determined to not meet eligibility criteria based on the results of a Trial-required procedure or analysis during the screening visit, and is not randomized into the Trial. Screen Failures will be reimbursed in accordance with the Screen Failure rate set forth in Annex A-1 and the data will be entered into the CRFs. A maximum of 3 Screen Failures will be paid. The maximum number of Screen Failures may be increased by Sponsor's written approval, in which case no amendment to the Agreement shall be required. Withholding percentage as described in section "Ongoing Payments" above is not applicable to Screen Failure reimbursement. i. Start-up Fee: A one-time Start-up Fee of € 2,800.00 will be paid to Payee on receipt of invoice and after approval of all regulatory documents,
--	--

seguito dell'approvazione di tutti i documenti regolatori, della ricezione del Contratto completamente sottoscritto, e all'attivazione dell'Ente da parte della CRO/del Promotore.	receipt of the fully executed Agreement, and following CRO/Sponsor activation of the Institution.
j. Costi a livello di Centro di Sperimentazione: verrà effettuato il pagamento a favore del Beneficiario entro trenta (30) giorni dal ricevimento della fattura dettagliata che non è oggetto di contestazione, accompagnata dalla documentazione e dalle ricevute giustificative, e come descritto nell'Allegato A1 accluso.	j. Trial Site Level Costs: Payee will be paid within thirty (30) days following receipt of an undisputed itemized invoice accompanied by substantiating documentation and receipts, and as described within the attached Annex A1.
k. Visite non programmate: la CRO pagherà le visite non programmate per procedura, secondo le tariffe indicate nel budget dettagliato (Allegato A1). Il pagamento per le visite non programmate verrà effettuato in base al ricevimento della fattura dettagliata, previa verifica della CRF. La percentuale di ritenuta, come descritto nella sezione "pagamenti periodici di cui sopra, non è applicabile al rimborso della visita non programmata.	k. Unscheduled Visits. CRO will pay for unscheduled visits on a per procedure basis in accordance with the rates set forth in the detailed budget (Annex A1). Payment for unscheduled visits will be made based on receipt of an itemized invoice, subject to CRF verification. Withholding percentage as described in section "Ongoing Payments" above is not applicable to unscheduled visit reimbursement.
l. Esami, trattamenti o procedure aggiuntivi: il Beneficiario non verrà rimborsato per alcun esame, trattamento o procedura aggiuntivi non richiesti dal Protocollo o specificati nel Contratto o nei presenti Allegato A e Allegato A1, a	l. Additional Testing, Treatments or Procedures: Payee will not be reimbursed for any additional testing, treatments, or procedures not required by the Protocol or specified in the Agreement or this Annex A and Annex A1, unless

meno che tali esami, trattamenti o procedure aggiuntivi non siano stati pre-approvati dalla CRO/dal Promotore.	such additional testing, treatments or procedures are pre-approved by CRO/Sponsor.
3 – LIQUIDAZIONE E FATTURE - Il compenso deve essere liquidato entro 60 (sessanta) giorni dalla ricezione della fattura. - La CRO fornirà al Beneficiario una ripartizione <i>trimestrale</i> dei pagamenti dovuti per i dati relativi alle Visite Completate inseriti nelle CRF. - La fattura deve essere emessa con cadenza prevista su base <i>trimestrale</i> per soggetto, per visita, secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore. - Le fatture dovranno chiaramente indicare quanto segue: • dettagli e numero di partita IVA del Beneficiario (se pertinente); • nome e cognome, numero di telefono e indirizzo e-mail del referente a cui possono essere rivolte domande; • numero della Sperimentazione della CRO (0299/0143) e/o numero del Protocollo (CLIN-60190-454); • nome e cognome dello Sperimentatore Principale e numero del Centro di	3 – PAYMENT AND INVOICES - The payment must be made within 60 (sixty) days from receipt of the invoice. - The CRO will provide the Payee with a <i>quarterly</i> breakdown of payments due for Completed Visit data entered into the CRFs. - The invoice must be issued at the required intervals on a <i>quarterly</i> basis on a per subject, per visit basis, based on the amounts accruing during the reference period and the request for invoice by the Sponsor. - Invoices should clearly identify the following: • Payee details & VAT number (if applicable); • Name, phone number and email address of contact to whom queries can be directed; • CRO Trial number (0299/0143) and/or Protocol number (CLIN-60190-454); • Principal Investigator Name and Trial Site Number (380006);

Sperimentazione (380006) • numero di Ordine d'acquisto (PO) della CRO (se pertinente); • data, numero del paziente (se pertinente) e descrizione (completamento visita, spese di avviamento, costi della farmacia, ecc.) dei servizi forniti; • qualsiasi informazione che ai sensi della legge vigente debba essere inclusa nella fattura emessa dal Beneficiario. - Le fatture devono essere intestate a: ICON Clinical Research Limited, South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Irlanda, Codice fiscale e partita IVA n. IE 8201978R - Le fatture devono essere inviate per e-mail all'indirizzo seguente: CRO Investigator Payments Group (IPG): InvestigatorPayments@iconplc.com - Il mancato invio delle fatture a questo indirizzo e l'assenza dei dettagli sopraelencati possono causare un ritardo nel pagamento.	• CRO PO number (if applicable); • Date, patient number (if applicable) and description (Visit completion, Start-up fee, pharmacy fee etc.) of services provided; • Any information required under applicable law to be included on the invoice submitted by Payee. - Invoices shall be made out to: ICON Clinical Research Limited, South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, Tax ID and VAT no. IE 8201978R - Invoices should be submitted by email to the address below: CRO Investigator Payments Group (IPG): InvestigatorPayments@iconplc.com - Failure to send invoices to this address and failure to include the details listed above may result in delayed payment.
---	--

ALLEGATO A1 – BUDGET DETTAGLIATO			ANNEX A1 – DETAILED BUDGET						
Procedures	Unit Cost	Screening		Year 1 of Treatment					
		SV1 ⁵	SV2 ⁵ (Optional)	Baseline: Month 0 (Wk 0) ⁵	Month 1 (Wk 4) ⁵	Month 3 (Wk 13) (In-Clinic Visit) ⁶	Month 6 (Wk 26) ⁵	Month 9 (Wk 39) (In-Clinic Visit) ⁶	Month 12 (Wk 52) ⁵
Obtain Informed Consent	61,00	61,00							
Inclusion/Exclusion Criteria	33,00	33,00	16,50	16,50					
Complete Physical Exam (incl. Weight, Vital Signs) ¹	123,00	123,00		123,00					
Target Physical Exam (incl. Weight, Vital Signs)	96,00				96,00		96,00		96,00
Vital Signs	28,00					28,00		28,00	
ECG w/ Interpret. & Report ²	66,00	198,00		INV	66,00		66,00		66,00
Biological Assessments ⁴	19,00	19,00	INV	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00
PK Blood Sampling	53,00			53,00			53,00		53,00
Instruction re PBC Worst Itch	37,00	37,00	18,50						
PBC Worst Itch NRS - Past Week	35,00								35,00
5-D Itch	38,00			38,00	38,00		38,00		38,00
PBC-40	35,00			35,00	35,00		35,00		35,00
EQ-5D-5L	28,00			28,00	28,00		28,00		28,00
ESS	16,00			16,00	16,00		16,00		16,00
PROMIS Fatigue Short Form 7a	24,00			24,00	24,00		24,00		24,00
WPAI-GH	15,00			15,00	15,00		15,00		15,00
PGI-S	15,00	15,00		15,00	15,00		15,00		15,00
PGI-C	21,00				21,00		21,00		21,00
Alcohol Consumption	38,00	38,00		38,00			38,00		38,00
Child Pugh Score ⁸	15,00	15,00		15,00	15,00		15,00		15,00

Imposta di bollo assolta in modo virtuale ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, con sede legale in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano protocollata in data 14 giugno 2023 sul REGISTRO UFFICIALE con il numero 203622)/Stamp duty is paid electronically by ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, with registered office in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to art. 15 of the Presidential Decree (D.P.R.) 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan registered on 14 June 2023 on the OFFICIAL REGISTER with number 203622).

LSM by VCTE	200,00	200,00	INV							
Ultrasound Liver, Spleen, and Assessment for Portosystemic Collaterals	231,00	231,00							200,00	200,00
Ultrasound Bladder	231,00	231,00							231,00	231,00
Hip and Lumbar DEXA Scanning	335,00			335,00						335,00
Adverse Events and Special Events	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00
Concomitant Medications and Procedures	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00
Participant Contact to Obtain Vital Status	217,00									
Study Intervention Efficacy Drug Diary Review	26,00			26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00
Randomization	31,00			31,00						
		1.244,00	78,00	870,50	457,00	116,00	979,00	116,00		1.580,00

Non-Procedures	Unit Cost	SV1 ^s	SV2 ^s	Baseline: Month 0 (Wk 0) ^s	Month 1 (Wk 4) ^s	Month 3 (Wk 13) (In-Clinic Visit) ^s	Month 6 (Wk 26) ^s	Month 9 (Wk 39) (In-Clinic Visit) ^s	Month 12 (Wk 52) ^s
Pharmacy Fee	51,00			51,00	51,00		51,00		51,00
Physician's Fee (Per Visit)	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00
Study Coordinator Fee (Per Visit) ³	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00
Data Collection on Potential Clinical outcome Events	38,00			38,00	38,00	38,00	38,00	38,00	38,00
		149,00	149,00	238,00	238,00	187,00	238,00	187,00	238,00

Overall Patient Cost

Imposta di bollo assolta in modo virtuale ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, con sede legale in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano protocollata in data 14 giugno 2023 sul REGISTRO UFFICIALE con il numero 203622)/Stamp duty is paid electronically by ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, with registered office in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to art. 15 of the Presidential Decree (D.P.R.) 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan registered on 14 June 2023 on the OFFICIAL REGISTER with number 203622).

	Screening		Year 1 of Treatment					
	SV1 ⁵	SV2 ⁵	Baseline: Month 0 (Wk 0) ⁵	Month 1 (Wk 4) ⁵	Month 3 (Wk 13) (In-Clinic Visit) ⁶	Month 6 (Wk 26) ⁵	Month 9 (Wk 39) (In-Clinic Visit) ⁶	Month 12 (Wk 52) ⁵
<i>Costs Not Charged with Overhead</i>								
<i>Costs Charged with Overhead</i>	1.393,00	227,00	1.108,50	695,00	303,00	1.217,00	303,00	1.818,00
<i>Overhead at 16%</i>	222,88	36,32	177,36	111,20	48,48	194,72	48,48	290,88
<i>Selected Cost per Patient</i>	1.615,88	263,32	1.285,86	806,20	351,48	1.411,72	351,48	2.108,88

Procedures	Unit Cost	Year 2 of Treatment				Year 3 of Treatment				Year 4 of Treatment		Tele-Contact for Vital Status	Safety FU ⁵	EOT/ EWD ⁵	Tele Safety Contact	Unscheduled Visit
		Month 15 (Wk 65) (In-Clinic Visit) ⁶	Month 18 (Wk 78) ⁵	Month 21 (Wk 91) (In-Clinic Visit) ⁶	Month 24 (Wk 104) ⁵	Month 27 (Wk 117) (In-Clinic Visit) ⁶	Month 30 (Wk 130) ⁵	Month 33 (Wk 143) (In-Clinic Visit) ⁶	Month 36 (Wk 156) ⁵	Month 39 (Wk 169) (In-Clinic Visit) ⁶	Month 42 (Wk 182) (In-Clinic Visit) ⁶					
Obtain Informed Consent	61,00															
Inclusion/Exclusion Criteria	33,00															
Complete Physical Exam (incl. Weight, Vital Signs) ¹	123,00															123,00
Target Physical Exam (incl. Weight, Vital Signs)	96,00		96,00		96,00		96,00		96,00				96,00			96,00
Vital Signs	28,00	28,00		28,00		28,00		28,00		28,00						28,00
ECG w/ Interpret. & Report ²	66,00		66,00		66,00		66,00		66,00					INV		66,00
Biological Assessments ⁴	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00		19,00			19,00
PK Blood Sampling	53,00															53,00

Imposta di bollo assolta in modo virtuale ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, con sede legale in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano protocollata in data 14 giugno 2023 sul REGISTRO UFFICIALE con il numero 203622)/Stamp duty is paid electronically by ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, with registered office in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to art. 15 of the Presidential Decree (D.P.R.) 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan registered on 14 June 2023 on the OFFICIAL REGISTER with number 203622).

	(Wk 65) (In-Clinic Visit) ⁶	(Wk 78) ^s	(Wk 91) (In-Clinic Visit) ⁶	(Wk 104) ^s	(Wk 117) (In-Clinic Visit) ⁶	(Wk 130) ^s	(Wk 143) (In-Clinic Visit) ⁶	(Wk 156) ^s	(Wk169) (In-Clinic Visit) ⁶	Y Cont ct	EOT/ EWD 5	Safet y FU 5	ct for Vital Statu s	
Pharmacy Fee	51,00	51,00	79,00	79,00	79,00	51,00	79,00	51,00	79,00	39,50	79,00	79,00	79,00	79,00
Physician's Fee (Per Visit)	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00	35,00	70,00	70,00	70,00	70,00
Study Coordinator Fee (Per Visit) ³	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00	38,00	38,00	38,00	38,00	38,00
Data Collection on Potential Clinical outcome Events	38,00	38,00	38,00	38,00	38,00	38,00	38,00	38,00	38,00	187,0	187,0	187,0	187,0	187,0
	187,0	0	238,00	0	238,00	0	238,00	0	238,00	187,0	187,0	0	0	187,00

Overall Patient Cost

Year 2 of Treatment				From Year 3 up to End of Treatment				Year 4 of Treatment		Tele-Safety FU (EOS) ⁵				Unscheduled Visit	
Month	h	Mont	h	Month	h	Mont	h	Month	h	Tele	Safet	Y FU	EOT/ EWD 5	Cont ct for Vital Statu s	
15	65	18	91	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
(Wk 65)	(In-Clinic Visit) ⁶	(Wk 78) ^s	(In-Clinic Visit) ⁶	(Wk 91)	(Wk 104) ^s	(Wk 117)	(Wk 130) ^s	(Wk 143)	(Wk 156) ^s	(Wk169)	(In-Clinic Visit) ⁶	(EOS)	(EOT/ EWD 5)	(EOS)	(EOS)
303,0	1.199,0	303,0	1.765,0	303,0	1.199,0	303,0	1.765,0	303,0	1.765,0	303,0	117,5	426,0	651,0	404,0	1.857,00
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48,48	191,84	48,48	282,40	48,48	191,84	48,48	282,40	48,48	282,40	48,48	18,80	68,16	104,16	64,64	297,12
Overhead at 16%															
Costs Not Charged with Overhead															
Costs Charged with Overhead															
Overhead at 16%															

Imposta di bollo assolta in modo virtuale ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, con sede legale in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano protocollata in data 14 giugno 2023 sul REGISTRO UFFICIALE con il numero 203622)/Stamp duty is paid electronically by ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, with registered office in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to art. 15 of the Presidential Decree (D.P.R.) 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan registered on 14 June 2023 on the OFFICIAL REGISTER with number 203622).

Selected Cost per Patient											
351,	1,390,	351,	2,047,	351,	1,390,	351,	2,047,	136,3	755,	494,	468,6
48	84	48	40	48	84	48	40	0	16	16	4
										2,154,12	

Procedures	Unit Cost	Year 1 of Treatment		Year 2 of Treatment		Year 3 of Treatment		Year 4 of Treatment	
		Month 3 (Wk 13) (Remote Visit) ⁷	Month 9 (Wk 39) (Remote Visit) ⁷	Month 15 (Wk 65) (Remote Visit) ⁷	Month 21 (Wk 91) (Remote Visit) ⁷	Month 27 (Wk 117) (Remote Visit) ⁷	Month 33 (Wk 143) (Remote Visit) ⁷	Month 39 (Wk 169) (Remote Visit) ⁷	
Adverse Events and Special Events	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00	22,00
Concomitant Medications and Procedures	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00	21,00
Participant Contact to Obtain Vital Status	217,00								
Study Intervention Efficacy Drug Diary Review	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00
Randomization	31,00								
		69,00	69,00	69,00	69,00	69,00	69,00	69,00	69,00

Non-Procedures	Unit Cost	Month 3 (Wk 13) (Remote Visit) ⁷	Month 9 (Wk 39) (Remote Visit) ⁷	Month 15 (Wk 65) (Remote Visit) ⁷	Month 21 (Wk 91) (Remote Visit) ⁷	Month 27 (Wk 117) (Remote Visit) ⁷	Month 33 (Wk 143) (Remote Visit) ⁷	Month 39 (Wk 169) (Remote Visit) ⁷	
Pharmacy Fee	51,00								
Physician's Fee (Per Visit)	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00
Study Coordinator Fee (Per Visit) ³	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00	70,00
Data Collection on Potential Clinical outcome Events	38,00	38,00	38,00	38,00	38,00	38,00	38,00	38,00	38,00
		187,00	187,00	187,00	187,00	187,00	187,00	187,00	187,00
Total Cost Per Patient								16.828,70	

Imposta di bollo assolta in modo virtuale ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, con sede legale in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano protocollata in data 14 giugno 2023 sul REGISTRO UFFICIALE con il numero 203622)/Stamp duty is paid electronically by ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, with registered office in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to art. 15 of the Presidential Decree (D.P.R.) 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan registered on 14 June 2023 on the OFFICIAL REGISTER with number 203622).

Screen Failure Reimbursement at SV1	1.615,88
Screen Failure Reimbursement at SV2	263,32
Tele Safety Contact	136,30
EOT/ EWD	755,16
Safety Follow Up (EOS)	494,16
Unscheduled Visit	Paid per Procedures Performed
Tele-Contact for Vital Status	468,64

Imposta di bollo assolta in modo virtuale ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, con sede legale in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano protocollata in data 14 giugno 2023 sul REGISTRO UFFICIALE con il numero 203622)/Stamp duty is paid electronically by ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, with registered office in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to art. 15 of the Presidential Decree (D.P.R.) 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan registered on 14 June 2023 on the OFFICIAL REGISTER with number 203622).

Footnotes	
1. Complete Physical Exam includes Medical History at SV1 and Height at Screening only	
2. ECG: Triplicate at Screening. All other timepoints are Single ECG	
3. SC Fee includes-Study Intervention Accountability/Compliance , End of Study Registration	
4. Biological Assessments includes Haematology, Coagulation Profile, Clinical Biochemistry, ALP Fractionated / Alpha-fetoprotein (AFP) , Haemoglobin A1C (HbA1C), Serum Lipids, Human immunodeficiency virus (HIV)-1 and HIV2 antibodies, Hepatitis B surface antigen (HBsAg) , Hepatitis B core antibody (HBcAb), Hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV DNA), Hepatitis C virus antibody (HCV Ab), Hepatitis C virus ribonucleic acid (HCV RNA), Serum Bile Acids and Biomarkers of Bile Acid Synthesis, Serum 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) , Fibroblast growth factor-19 (FGF-19), High-sensitivity C-reactive protein (HsCRP), Enhanced Liver Fibrosis test (HA, PIIINP, TIMP1), marker of type III collagen formation (Pro-C3) , Hepatitis Activity Index, Cystatin C, Urine albumin to creatinine ratio (urine ACR), Urinalysis (dipstick), Urine Substance Screen, Follicle Stimulating Hormone (FSH), Markers of Bone Turnover (Collagen Type I C-Telopeptide (CTX), Procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP), Immunoglobulins, Conditional Testing; Calculated Parameters. At SV2, only ALP, ALT and AST tests need to be repeated	
5. Clinic/On-Site Visit	
6. Eligible for Remote Visit	
7. Remote Visits are the Standard for Month 3 (Wk 13), Month 9 (Wk 39), Month 15 (Wk 65), Month 21 (Wk 91), Month 27 (Wk 117), Month 33 (Wk 143), Month 39 (Wk169), Month 45 (Wk195), Month 51 (Wk221), Month 57 (Wk247), Month 63 (Wk273), Month 69 (Wk299), Month 75 (Wk325), Month 81 (Wk351)	
8. If a participant is assessed as Child Pugh C after the first dose of study intervention, a blood sample for a PK assessment will be collected (ideally pre-dose) at the first study visit after the participant's Child Pugh status is assessed as Child Pugh C; this would ordinarily be the visit that the participant returns to the clinic for repeat laboratory tests	

Invoicables		Unit Cost	Unit Cost + OH
Urine Pregnancy Test		18,00	20,88
Serum Pregnancy Test		32,00	37,12
Haematology (Local Lab)		32,00	37,12
Coagulation Profile (Local Lab)		9,00	10,44
Clinical Biochemistry (Local Lab)		47,00	54,52
ALP Fractionated / Alpha-fetoprotein (AFP) (Local Lab)		300,00	348,00
Haemoglobin A1C (HbA1C) (Local Lab)		35,00	40,60

Imposita di bollo assolta in modo virtuale ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, con sede legale in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano protocollata in data 14 giugno 2023 sul REGISTRO UFFICIALE con il numero 203622)/Stamp duty is paid electronically by ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, with registered office in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to art. 15 of the Presidential Decree (D.P.R.) 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan registered on 14 June 2023 on the OFFICIAL REGISTER with number 203622).

Serum Lipids (Local Lab)	46,00	53,36
Human immunodeficiency virus (HIV)-1 and HIV2 antibodies (Local Lab)	97,00	112,52
Hepatitis B surface antigen (HBsAg) (Local Lab)	30,00	34,80
Hepatitis B core antibody (HBcAb) (Local Lab)	37,00	42,92
Hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV DNA) (Local Lab)	92,00	106,72
Hepatitis C virus antibody (HCV Ab) (Local Lab)	58,00	67,28
Hepatitis C virus ribonucleic acid (HCV RNA) (Local Lab)	138,00	160,08
Serum Bile Acids and Biomarkers of Bile Acid Synthesis (Local Lab)	63,00	73,08
Serum 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) (Local Lab)	73,00	84,68
Fibroblast growth factor-19 (FGF-19) (Local Lab)	89,00	103,24
High-sensitivity C-reactive protein (HsCRP) (Local Lab)	39,00	45,24
Enhanced Liver Fibrosis test (HA, PIIINP, TIMP1), marker of type III collagen formation (Pro-C3) (Local Lab)	89,00	103,24
Hepatitis Activity Index	79,00	91,64
Cystatin C (Local Lab)	89,00	103,24
Urine albumin to creatinine ratio (urine ACR) (Local Lab)	53,00	61,48
Urinalysis (dipstick) (Local Lab)	16,00	18,56
Follicle Stimulating Hormone (FSH)	41,00	47,56
Markers of Bone Turnover (Collagen Type I C-Telopeptide (CTX), Procollagen type 1 N-terminal propeptide (PINP) (Local Lab)	67,00	77,72
Immunoglobulins (Local Lab)	48,00	55,68
Conditional Testing (Local Lab)	154,00	178,64
Biobank (optional)	53,00	61,48
Reimbursement of travel expenses for patient and for one accompanying person - cost per person, per visit (Reimbursable as incurred, with receipts, applicable only for sites/patients not using travel arrangement prepaid service offered by Clinclerge)	78,00	90,48

Imposta di bollo assolta in modo virtuale ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, con sede legale in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano protocollata in data 14 giugno 2023 sul REGISTRO UFFICIALE con il numero 203622)/Stamp duty is paid electronically by ICON HOLDINGS CLINICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED, with registered office in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to art. 15 of the Presidential Decree (D.P.R.) 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan registered on 14 June 2023 on the OFFICIAL REGISTER with number 203622).

Reimbursement of accommodation expenses for patient and for one accompanying person - cost per person, per visit (Reimbursable as incurred, with receipts, applicable only for sites/patients not using hotel accommodation prepaid service offered by ClinCierge)	65,00	75,40
Out of pocket expenses: reimbursement of meals, taxi, petrol and motorway tolls expenses for patient and for one accompanying person - cost per person, per visit	26,00	30,16

IRB Fees / Site Costs	Unit Cost
Chart Review Fee, Site	1.601,00
Pharmacy Maintenance Fee (Annual)	617,00
Archiving Storage Fee (Per Year)	100,00
Annual Maintenance Fee	2.536,00
Laboratory start-up cost/Laboratory fee	651,00
Serious Adverse Events Assessment, Per Report	61,00
Archiving/Document storage/per site	835,00
Site Start-up Costs	2.800,00
Study Close-out Fee	1.000,00
Pharmacy close-out fee	704,00
Pharmacy set-up fee	924,00
Administrative Fee	2.000,00