



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Deliberazione n. 1355

del 23-11-2022

Emendamento I alla convenzione economica stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Oncologia e la Società Rain Therapeutics Inc. per la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di fase III, multicentrico, randomizzato su milademetan rispetto a trabectedin in pazienti con liposarcoma dedifferenziati" Prot: Rain 3201- Codice Eudract: 2021-001394-23 Sperimentatore: Prof. Giuseppe Badalamenti.

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

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

Il Responsabile dell'Unità proponente:

Il Commissario Straordinario
Ing. Alessandro Caltagirone
Ai sensi del D.A. n.599 dell'01 luglio 2020
Con l'intervento, per il parere prescritto dall'art. 3 del D.L.vo n. 502/92
così come modificato dal D.L.vo n. 517/93 e dal D.L.vo n. 229/99
del Direttore Sanitario dott. Gaetano Cimò
Svolge le funzioni di segretario verbalizzante
Sig.ra Grazia Scalici



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Delibera n. ~~1355~~ del 23-11-2022

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, con la quale prevede che ciascuna delle regioni provveda, entro il 30 giugno 2013, a riorganizzare i Comitati Etici istituiti nel proprio territorio, attribuendo a ciascun Comitato una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti;
- VISTO** Il decreto dell'08.02.2013, del Ministero della Salute recante misure relative ai criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici;
- VISTO** Il Decreto dell'Assessorato delle Salute, della Regione Siciliana, n. 1360/2013, con il quale, in ottemperanza alle disposizioni indicate al comma 10, articolo 12, del D.L. 13/09/2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012. N. 189, si è provveduto al riordino dei Comitati Etici della Regione;
- VISTA** La delibera n. 1149 del 21.12.2016 di rinnovo del Comitato Etico Palermo 1.
- VISTA** la nota del 18.11.2009 prot. n. 3277, concernente" attività professionali a pagamento richieste da terzi all'Azienda";
- VISTA** La delibera n. 115 del 04/02/2022 con la quale è stata sottoscritta la convenzione per lo svolgimento dello studio;
- VISTO** L'Emendamento I alla Convenzione per la conduzione dello studio clinico prot. **RAIN 3201** che modifica e sostituisce l'art.3.1 – l'art. 4.3 e l'allegato A-Budget;

Sentito il parere favorevole del Direttore Sanitario così come prescritto dall'art. 3 del D.L.vo n. 502/92, così come modificato dal D.L. n. 517/93 e dal D.Lvo 229/99;

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



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

DELIBERA

Di procedere alla sottoscrizione dell' Emendamento I alla convenzione economica stipulata tra l' Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l' U.O.C. di Oncologia e la Società Rain Therapeutics Inc. per la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di fase III, multicentrico, randomizzato su milademetan rispetto a trabectedin in pazienti con liposarcoma dedifferenziati" Prot: Rain 3201- Codice Eudract: 2021-001394-23 Sperimentatore: Prof. Giuseppe Badalamenti.

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

Il Direttore Sanitario
Dott. Gaetano Cimò

Il Direttore Amministrativo

Vacatio

Il Commissario Straordinario
Ing. Alessandro Caltagirone



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Il Segretario Verbalizzante

Grazia Scalici

PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione, per gli effetti dell'art. 53 comma 2 L.R. n. 30 del 03/11/1993, in copia conforme all'originale, è stata pubblicata in formato digitale all'albo informatico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico a decorrere dal giorno 27-11-2022 e che nei 15 giorni successivi:

- non sono pervenute opposizioni
- sono pervenute opposizioni da _____

Il Funzionario Responsabile

Notificata al Collegio Sindacale il _____

DELIBERA NON SOGGETTA AL CONTROLLO

- Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4, comma 8 della L. n. 412/1991 e divenuta:

ESECUTIVA

- Decorso il termine (10 giorni dalla data di pubblicazione ai sensi dell'art. 53, comma 6, L.R. n. 30/93
- Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4 comma 8, della L. n. 412/1991 e divenuta:

IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA

Ai sensi dell'art. 53, comma 7, L.R. 30/93

Il Funzionario Responsabile

ESTREMI RISCONTRO TUTORIO

- Delibera trasmessa, ai sensi della L.R. n. 5/09, all'Assessorato Regionale Salute in data _____ prot. n. _____

SI ATTESTA

Che l'Assessorato Regionale Salute, esaminata la presente deliberazione:

- Ha pronunciato l'approvazione con atto prot. n. _____ del _____ come da allegato
- Ha pronunciato l'annullamento con atto prot. n. _____ del _____ come da allegato
- Delibera divenuta esecutiva con decorrenza del termine previsto dall'art. 16 della L. R. n. 5/09 dal _____

Il Funzionario Responsabile

**AMENDMENT #1 TO THE AGREEMENT FOR
THE CONDUCT OF CLINICAL TRIALS ON
MEDICINAL PRODUCTS**

This Amendment (the "**Amendment**") to the Agreement for the conduct of clinical trials on medicinal products, dated 4 February 2022 (the "**Agreement**"), for the clinical study (the "**Study**" or "**Trial**"), conducted in accordance with the protocol RAIN-3201 "A Randomized Multicenter Phase 3 Study of Milademetan Versus Trabectedin in Patients with Dedifferentiated Liposarcoma" and any amendments thereto (the "**Protocol**"), is made by and between:

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo (hereinafter referred to as "**Institution**"), with registered office at Palermo, in Via del Vespro n. 129, TAX CODE and VAT n. 05841790826, in the person of the official representative, Ing. Alessandro Caltagirone, in the capacity of Special Commissioner, with the proper authority to sign this Amendment,

AND

RAIN THERAPEUTICS, INC., a Delaware corporation with a principal place of business at 8000 Jarvis Ave., Suite 204, Newark, California 94560, USA ("**Sponsor**"), represented for the signature of this Amendment, based on power of attorney of 26 April 2021, by PSI CRO Italy S.r.l., with a sole quota-holder, with registered office at Via Aldo Moro, 47 - 20060, Gessate (MI), Italy, VAT n. 08086660969 (the "**CRO**" or "**PSI**"), jointly represented by Mrs. Mara Mantegazza and Mr. Emilio Franceschini, in their capacity of attorneys of the CRO;

PREAMBLE:

WHEREAS, the Parties wish to revise some terms of the Agreement and the Budget, Attachment A to the Agreement (the "**Budget**") in order to update it in line with the Protocol version 3.1 (the "**Protocol Amendment**") and, if applicable, include costs

**EMENDAMENTO N. 1 AL CONTRATTO PER LA
CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE
CLINICA SUI MEDICINALI**

Il presente Emendamento n.1 (l'"**Emendamento**") al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali, datato 4 febbraio 2022 (il "**Contratto**"), relativo allo studio clinico (lo "**Studio**" o "**Sperimentazione**") condotto in conformità al protocollo RAIN-3201 "Studio di fase III, multicentrico, randomizzato su milademetan rispetto a trabectedin in pazienti con liposarcoma dedifferenziati" e successivi emendamenti allo stesso (il "**Protocollo**"), viene stipulato da e tra:

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo (d'ora innanzi denominato/a "**Ente**"), con sede legale a Palermo, in Via del Vespro n. 129, C.F. e P. IVA n. 05841790826, in persona del Legale Rappresentante, Ing. Alessandro Caltagirone, in qualità di Commissario Straordinario, munito di idonei poteri di firma del presente Emendamento,

E

RAIN THERAPEUTICS, INC., una società del Delaware con sede legale in 8000 Jarvis Ave., Suite 204, Newark, California 94560, Stati Uniti d'America ("**Promotore**"), rappresentato per la sottoscrizione del presente Emendamento, giusta procura speciale del 26 aprile 2021, da PSI CRO Italy S.r.l., società unipersonale (la "**CRO**" o "**PSI**"), con sede legale in via Aldo Moro 47 - 20060, Gessate (MI), Italia, CF. e P.IVA 08086660969, congiuntamente rappresentata dalla Dott.ssa Mara Mantegazza e dal Dott. Emilio Franceschini in qualità di procuratori della CRO;

PREMESSE:

PREMESSO CHE, le Parti intendono modificare alcuni termini del Contratto ed il Budget, Allegato A al Contratto ("**Budget**") al fine di aggiornarlo in conformità al Protocollo versione 3.1 (l'"**Emendamento al Protocollo**") e, se applicabile,

omitted in the Budget and/or additionally agreed to by the Parties;

WHEREAS, the Parties agree that for the purposes of efficient payment administration they will completely replace the contents of the Budget with the relevant updated contents;

WHEREAS, for the foregoing reasons, the Parties have agreed to enter into this Amendment.

NOW, THEREFORE, in consideration of the terms and conditions set forth herein, the Parties agree as follows:

1. Section 3.1 of the Agreement shall be supplemented as follows:

"The Institution appoints the Pharmacy Manager, Dr. Andrea Pasquale or his deputy or replacement, as the contact person for managing Investigational Medicinal Products (as defined in Article 4.1) as set forth in Article 4.3 herein."

2. Section 4.3 of the Agreement shall be deleted in its entirety and replaced by the following:

"4.3 The Investigational Medicinal Products shall be sent by the Sponsor to the Institution's pharmacy, to the attention of the Pharmacy Manager, or his/her deputy, who shall register, appropriately store, prepare them, if applicable, and deliver them to the Principal Investigator and/or dispense them to the patients under Study as set forth in the Protocol and in compliance with the legislation in force, as well as record them and store the returns until their collection by the Sponsor (or its agent), in accordance with Article 4.6 herein."

The Institution guarantees that its pharmacy shall assist the Monitors during the Site Initiation Visit (SIV), the monitoring visits and the Close-Out Visit (COV) of the Trial Centre, providing them with all the necessary certifications on the correct storage of Investigational Medicinal Products."

3. The Budget under Attachment A to the Agreement shall be replaced in its entirety by the revised Budget as attached to this Amendment.

includere i costi non previsti nel Budget e/o concordati in aggiunta dalle Parti;

PREMESSO CHE, le Parti convengono che, ai fini di una gestione efficiente dei pagamenti, sostituiranno integralmente i contenuti del Budget con il relativo contenuto aggiornato;

PREMESSO CHE, per le ragioni di cui sopra, le Parti hanno concordato di sottoscrivere il presente Emendamento;

CIÒ PREMESSO, in considerazione dei termini e delle condizioni qui contemplati, le Parti concordano quanto segue:

1. L'articolo 3.1 del Contratto è integrato come segue:

"L'Ente individua nella persona del Dirigente Farmacista, Dott. Andrea Pasquale o suo delegato o successore, il referente per la gestione dei Medicinali Sperimentali (definiti all'articolo 4.1) come di seguito disciplinato all'articolo 4.3 del presente Contratto."

2. L'articolo 4.3 del Contratto è integralmente eliminato e sostituito dal seguente articolo:

"4.3 I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore alla farmacia dell'Ente, all'attenzione del Dirigente Farmacista o suo delegato, che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione, eventuale allestimento, consegna allo Sperimentatore Principale e/o dispensazione ai pazienti in Studio così come previsto dal Protocollo e dalla normativa vigente, nonché alla loro contabilizzazione e stoccaggio dei resi fino al ritiro da parte del Promotore (o suo incaricato), ai sensi del successivo articolo 4.6 del presente Contratto."

L'Ente garantisce che la farmacia dell'Ente assisterà i Monitor durante la visita di inizio Studio (SIV), le visite di monitoraggio e la visita di chiusura del Centro di Sperimentazione (COV), fornendo loro tutte le certificazioni necessarie sulla corretta conservazione dei Medicinali Sperimentali."

3. Il Budget di cui all'Allegato A al Contratto è integralmente sostituito dal Budget modificato allegato al presente Emendamento.

4. This Amendment shall be considered effective as of the date of the approval of the Protocol Amendment by the competent Ethic Committee.

5. Capitalized terms used but not re-defined in this Amendment shall have the same meaning as they have in the Agreement.

6. This Amendment shall be made part of the Agreement and attached thereto. Except as provided herein, all other terms of the Agreement shall remain in full force and effect.

[SIGNATURE PAGE TO FOLLOW]

4. Il presente Emendamento è da considerarsi efficace a partire dalla data di approvazione dell'Emendamento al Protocollo da parte del competente Comitato Etico.

5. I termini con iniziale maiuscola utilizzati ma non ridefiniti nel presente Emendamento hanno lo stesso significato loro attribuito nel Contratto.

6. Il presente Emendamento costituisce parte integrante del Contratto ed è allegato allo stesso. Ad eccezione di quanto qui previsto, tutti gli altri termini del Contratto rimarranno validi e pienamente efficaci.

[SEGUE LA PAGINA DELLE FIRME]

By signing below, each Party hereby accepts and agrees to the above terms and conditions.

Firmando di seguito, ciascuna Parte prende atto dei termini e delle condizioni di cui sopra e li accetta.

This Amendment shall be signed by digital signature pursuant to applicable law.

Il presente Emendamento viene sottoscritto con firma digitale ai sensi della normativa applicabile.

The stamp duty is borne by the Sponsor and paid through the CRO in virtual mode (authorization of the Italian Revenue Agency – Provincial Direction II of Milan – Local Office of Gorgonzola No. 114362 of 12.06.2020 (PSI ID No. 110.22.SU), whereas the registration duty is borne by the requiring Party

L'imposta di bollo è a carico del Promotore ed assolta attraverso la CRO in modo virtuale (autorizzazione dell'Agenzia delle Entrate – Direzione Provinciale II di Milano - Ufficio Territoriale di Gorgonzola n. 114362 del 12.06.2020 (PSI ID n. 110.22.SU), mentre l'imposta di registro è a carico della Parte richiedente.

For the Sponsor | Per il Promotore:

PSI CRO Italy S.r.l. with a sole quota-holder, signing this Amendment in the name and on behalf of the Sponsor, based on a special power of attorney | PSI CRO Italy S.r.l., società unipersonale, sottoscrive il presente Emendamento in nome e per conto del Promotore, giusta procura speciale

the Attorney | il Procuratore
Mrs. | Dott.ssa Mara Mantegazza

Digitally signed by: MARA MANTEGAZZA
Usage limitations: Explicit Text: Certificate issued through Sistema Pubblico di Identità Digitale (SPID) digital identity, not usable to require other SPID digital identity.
Location: Gessate
Date: 19/10/2022 19:04:39

Signature | Fir

the Attorney | il Procuratore
Mr. | Dott. Emilio Franceschini
Firmato digitalmente da: EMILIO FRANCESCHINI
Luogo: Roma
Data: 20/10/2022 11:53:51

Signature | Firma _____

For the Institution | Per l'Ente

the Special Commissioner | Il Commissario Straordinario
Ing. Alessandro Caltagirone

Firmato digitalmente da

Alessandro Maria Caltagirone

CN = Caltagirone Alessandro Maria

Signature Firma C = IT _____

For acknowledgment and acceptance | Per presa visione e accettazione
the Principal Investigator | lo Sperimentatore Principale
Prof. Giuseppe Badalamenti

Signature Firma _____

**Annex to AMENDMENT #1 TO THE AGREEMENT FOR
THE CONDUCT OF CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL
PRODUCTS**

Revised Budget

ATTACHMENT A – BUDGET

A.1 Trial details

Brief guidelines are provided below on the information to be included in the Budget attached to the Agreement.

- Protocol Title | Titolo Protocollo

- EudraCT number | Numero Eudract
- Trial phase | Fase dello studio
- Protocol Code, Version and date | Codice Protocollo, Versione e data
- Sponsor (*name, address, name of contact person, telephone numbers, email address*) | Promotore (*denominazione, indirizzo, nominativo referente, recapiti telefonici, indirizzo e-mail*)
- CRO (*name, address, name of contact person, telephone numbers, email address*) | CRO (*denominazione, indirizzo, nominativo referente, recapiti telefonici, indirizzo e-mail*)

- Principal Investigator (*Specify name, structure to which they belong, address, telephone number and email*) | Sperimentatore Principale (*Indicare nominativo, struttura di appartenenza, indirizzo e contatti telefonico e e-mail*)

- Number of patients expected at national and international level and in the centre (*specify whether competitive enrolment is used*) | Numero di pazienti previsti a livello internazionale, nazionale e nel centro (*specificare sel'arruolamento è di tipo competitivo*)

- Duration of the Study | Durata dello Studio

**Appendice all'EMENDAMENTO N. 1 AL CONTRATTO
PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE
CLINICA SUI MEDICINALI**

Budget modificato

ALLEGATO A – BUDGET

A.1 Estremi di riferimento della Sperimentazione

Si riportano di seguito le indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato al Contratto.

A Randomized Multicenter Phase 3 Study of Milademetan Versus Trabectedin in Patients with Dedifferentiated Liposarcoma | Studio di fase III, multicentrico, randomizzato su milademetan rispetto a trabectedin in pazienti con liposarcoma dedifferenziato

2021-001394-23

III

RAIN-3201 - 3.1 – 18/03/2022

Rain Therapeutics, Inc. 8000 Jarvis Avenue Suite 204
Newark, CA 94560 USA

PSI CRO Italy S.r.l., società unipersonale, via Aldo Moro,
47, 20060, Gessate (MI), Italy, Dr.ssa Mara Mantegazza
+39 02 95781400 psicroitalsrl@legalmail.it

Dott. Giuseppe Badalamenti, Azienda Ospedaliera
Universitaria, Policlinico Paolo Giaccone Dipartimento
di Oncologia Via del Vespro 129, 90127, Palermo
Phone: +39 091 655 4513; Fax: NA E-mail:
giuseppe.badalamenti@unipa.it

Patients n. 6 at the Trial Centre and n. 160 at
international level | N. 6 pazienti presso il Centro di
Sperimentazione e n. 160 a livello internazionale

4 years | 4 anni

A.2 Charges and fees**Part 1 – Fixed charges and Fee per patient included in the Study**

The per visit fees shall be calculated in accordance with the below table based on (i) the number of Study subjects and (ii) the number of visits performed and completed CRF/e-CRF, as the case may be, sections and verified by the CRO monitor with respect to these Study subjects in compliance with the Agreement.

A.2 Oneri e compensi**Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nello Studio**

I corrispettivi per visita dovranno essere calcolati secondo la tabella seguente sulla base del (i) numero dei Soggetti in Studio, del (ii) numero di visite eseguite, delle sezioni delle Schede di Raccolta Dati (CRF/e-CRF) – cartacee o elettroniche, a seconda dei casi, completate e verificate da un Monitor della CRO rispetto a detti soggetti in Studio conformemente al Contratto:

Table 1: per visit fee | Tabella 1: costi per visita**1.A Milademetan Arm / Braccio Milademetan**

Name of the Visit Nome della visita	Invoice initiated by* Fatturazione avviata da*	Fees in EUR Corrispettivi in EURO
Screening [Screening]	PSI	€ 1,322.65
Cycle 1 Day 1 [Giorno 1 del Ciclo 1]	PSI	€ 733.28
Cycle 1 Day 3 [Giorno 3 del Ciclo 1]	PSI	€ 219.30
Cycle 1 Day 15 [Giorno 15 del Ciclo 1]	PSI	€ 596.22
Cycle 2 Day 1 [Giorno 1 del Ciclo 2]	PSI	€ 493.43
Cycle 2 Day 15 [Giorno 15 del Ciclo 2]	PSI	€ 459.16
Cycle 3 Day 1 [Giorno 1 del Ciclo 3]	PSI	€ 637.34
Cycle 3 Day 15 [Giorno 15 del Ciclo 3]	PSI	€ 459.16
Cycle 4 Day 1 [Giorno 1 del Ciclo 4]	PSI	€ 568.81
Cycle 5 Day 1 [Giorno 1 del Ciclo 5]	PSI	€ 493.43
Cycle 6 Day 1 [Giorno 1 del Ciclo 6]	PSI	€ 493.43
Cycle 7 Day 1 [Giorno 1 del Ciclo 7]	PSI	€ 568.81
EOT [Fine del trattamento (EOT)]	PSI	€ 493.43
Long Term Follow-up 3 Months [Follow-up a lungo termine a 3 mesi]	PSI	€ 82.24
Long Term Follow-up 6 Months [Follow-up a lungo termine a 6 mesi]	PSI	€ 82.24
Long Term Follow-up 9 Months [Follow-up a lungo termine a 9 mesi]	PSI	€ 82.24
Long Term Follow-up 12 Months [Follow-up a lungo termine a 12 mesi]	PSI	€ 82.24
Total [Totale]		€ 7,867.39

*The column "Invoice initiated by" indicates if the payment of the particular fee will be initiated by PSI via a Quarterly Overview or by the Institution via an invoice. | La colonna "Fatturazione avviata da" indica se il pagamento del corrispettivo specifico sarà avviato da PSI tramite un Riepilogo Trimestrale o dall'Ente tramite una fattura

1.B Trabectedin Arm / Braccio Trabectedin

Name of the Visit Nome della visita	Invoice initiated by Fatturazione avviata da*	Fees in EUR Corrispettivi in EURO
Screening [Screening]	PSI	€ 1,322.65
Cycle 1 Day 1 [Giorno 1 del Ciclo 1]	PSI	€ 534.54
Cycle 2 Day 1 [Giorno 1 del Ciclo 2]	PSI	€ 568.81
Cycle 3 Day 1 [Giorno 1 del Ciclo 3]	PSI	€ 609.93
Cycle 4 Day 1 [Giorno 1 del Ciclo 4]	PSI	€ 609.93
Cycle 5 Day 1 [Giorno 1 del Ciclo 5]	PSI	€ 568.81
Cycle 6 Day 1 [Giorno 1 del Ciclo 6]	PSI	€ 568.81
Cycle 7 Day 1 [Giorno 1 del Ciclo 7]	PSI	€ 609.93
Cycle 8 Day 1 [Giorno 1 del Ciclo 8]	PSI	€ 568.81
EOT [Fine del trattamento (EOT)]	PSI	€ 493.43
Long Term Follow-up 3 Months [Follow-up a lungo termine a 3 mesi]	PSI	€ 82.24
Long Term Follow-up 6 Months [Follow-up a lungo termine a 6 mesi]	PSI	€ 82.24
Long Term Follow-up 9 Months [Follow-up a lungo termine a 9 mesi]	PSI	€ 82.24
Long Term Follow-up 12 Months [Follow-up a lungo termine a 12 mesi]	PSI	€ 82.24
Total [Totale]		€ 6,784.59

*The column "Invoice initiated by" indicates if the payment of the particular fee will be initiated by PSI via a Quarterly Overview or by the Institution via an invoice. | La colonna "Fatturazione avviata da" indica se il pagamento del corrispettivo specifico sarà avviato da PSI tramite un Riepilogo Trimestrale o dall'Ente tramite una fattura.

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Supply of the Investigational Medicinal Product/s and/or of any other Trial material or required to conduct the Trial, so that no additional costs are charged to the national healthcare facility (diagnostic kits, medical devices, etc.): see article 4.1 of this Agreement. - Gross fee per patient included in the Study who has completed the full cycle of visits under the Protocol: € 7,867.39 (seven thousand eight hundred sixty seven/39) + VAT for patient enrolled in Milademetan Arm and € 6,784.59 (six thousand seven hundred eighty four/59) + VAT for patient enrolled in Trabectedin Arm. - Fee for the Trial Centre when patients have been completed (Fee per patient enrolled - company overheads – all the costs incurred by the Institution for the Trial¹: see the budget tables incorporated in this Attachment A. | <ul style="list-style-type: none"> - 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.): cfr. articolo 4.1 del presente Contratto. - Compenso lordo a paziente incluso nello Studio che abbia completato l'intero ciclo di visite previste dal Protocollo: € 7,867.39 (settemilaottocentosessantasette/39) + IVA per paziente arruolato nel braccio Milademetan e € 6,784.59 (seimilasettecentottantaquattro/59) + IVA per paziente arruolato nel Braccio Trabectedin. - Compenso per il Centro di Sperimentazione a paziente completato (Compenso a paziente arruolato – overhead aziendale - tutti i costi sostenuti dall'Ente per la Sperimentazione²): si rinvia alle tabelle del budget incorporate nel presente Allegato A. |
|--|--|

¹ General administrative costs, costs incurred by the pharmaceutical service for managing the medicinal product/s under investigation.

² costi amministrativi generali, costi sostenuti dal servizio farmaceutico per la gestione del/dei farmaco/i oggetto della Sperimentazione

- Intermediate economic phases (if patients do not complete the trial procedure): see the related budget Table 1 above incorporated in this Attachment A.
- All reimbursable costs relating to the Study are set forth in the budget Table 2 incorporated in this Attachment A, including those covered by the contribution per patient involved in the Study, and shall not place an additional cost burden on the national healthcare facility.

Screen Failure Fees:

A Screen Failure shall be defined as a Study subject who has signed an Informed Consent Form but could not be included in the Study under the inclusion/exclusion criteria or for other reasons.

Institution will receive payment for 1 Screen Failure per 3 enrolled Study subjects (payment for the 2nd, 3rd, etc. Screen Failures will be made once 3, 6 and subsequent correspondent number of Study subjects are enrolled at the Institution). Additional Screen Failures may be reimbursed to Institution upon prior written Sponsor approval.

Screen Failures will be reimbursed at the cost of the Screening Failure per Table 1 above.

Part 2 - Additional costs for diagnostic and/or laboratory tests, unscheduled and/or additional procedures or visits (the "Additional Procedures")

- Besides the compensation per visit above (part 1), the additional costs for Additional Procedures are set out in the following Table 2 and will be compensated upon occurrence and pursuant to section A.4 below:

- Fasi economiche intermedie (nel caso in cui i pazienti non completino l'iter sperimentale): si rinvia alla relativa Tabella 1 del budget sopra riportata nel presente Allegato A.

- Tutti i costi rimborsabili relativi allo Studio sono indicati nella relativa Tabella 2 del budget sotto riportata al presente Allegato A, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nello Studio, e non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN.

Fallimento allo Screening:

Si definisce "Mancato superamento dello screening" un soggetto dello Studio che abbia firmato il Modulo di consenso informato, ma che non possa essere inserito nello Studio in base ai criteri di inclusione/esclusione o per altri motivi.

L'Ente riceverà il pagamento per 1 Mancato superamento dello screening per 3 soggetti arruolati nello Studio (il pagamento per il Mancato superamento dello screening n. 2, n. 3 e così via sarà effettuato quando saranno stati arruolati nello studio 3, 6 e il successivo numero corrispondente di soggetti presso l'Ente). Su approvazione scritta del Promotore, potranno essere rimborsati all'Ente anche altri Mancati superamenti dello screening.

I Mancati superamenti dello screening saranno rimborsati al costo corrispondente indicato nella Tabella 1 sopra riportata.

Parte 2 - Costi aggiuntivi per gli esami strumentali e/o di laboratorio, per le procedure o visite non programmate e/o supplementari (le "Procedure Aggiuntive/Addizionali")

- Oltre ai corrispettivi per visita, sopra riportati (parte 1), i costi aggiuntivi per le Procedure Aggiuntive sono riportati nella seguente Tabella 2 e saranno pagati al verificarsi e ai sensi della sezione A.4 sotto riportata:

Table 2: Additional Procedural Fees | Tabella 2: Costi per le Procedure Aggiuntive

Name of the Procedure or Visit Nome della procedura o della visita	Invoice initiated by Fatturazione avviata da	Fees in EUR Corrispettivi in EURO	Conditions Condizioni
Serum pregnancy test - Local Lab [Test di gravidanza sul siero - Laboratorio Locale]	PSI	€ 34.27	payable if done at Screening; not included into per visit costs [da pagare se effettuato allo Screening; non incluso nei costi per visita]
Urine pregnancy test - Local lab [Test di gravidanza sulle urine - Laboratorio Locale]	PSI	€ 20.56	payable if done at Day 1 of each cycle and EOT; not included into per visit costs [da pagare se effettuato al Giorno 1 di ogni ciclo e all'EOT; non incluso nei costi per visita]
Central venous line [Catetere venoso centrale]	PSI	€ 479.72	payable upon occurrence, not included into visit costs [da pagare quando effettuato, non incluso nei costi per visita]
Hospitalization [Ricovero]	PSI	€ 411.19	payable upon occurrence, not included into visit costs [da pagare quando effettuato, non incluso nei costi per visita]
PK blood sample - Central lab [Campione ematico per PK - Laboratorio Centrale]	PSI	€ 34.27	payable if done when there is a need for repeated PK samples, included into C1D1,C1D3,C3D1,C4D1,C7D1 and every 3 cycles Miledemetan Arm [da pagare se effettuato quando occorrono campioni per PK ripetuti, inclusi nei C1G1, C1G3,C3G1,C4G1,C7G1 e ogni 3 cicli nel braccio Miledemetan]
Coagulation tests - Local lab [Test della coagulazione - Laboratorio Locale]	PSI	€ 41.12	payable at C1D1 for both arms and if done when there is a need for repeated PK samples, included into C3D1,C4D1,C7D1 and every 3 cycles Miledemetan Arm C3D1, C4D1 and every 3 cycles Trabectedin Arm [da pagare al C1G1 per entrambi i bracci e se effettuato quando occorrono campioni per PK ripetuti, inclusi nei C3G1,C4G1,C7G1 e ogni 3 cicli nel braccio Miledemetan C3G1, C4G1 e ogni 3 cicli nel braccio Trabectedin]
Chemistry - Local lab [Esami biochimici - Laboratorio Locale]	PSI	€ 34.27	payable if Done at C1D1 for both arms, included into all cycles and EoT [da pagare se effettuati al C1G1 in entrambi i bracci, inclusi in tutti i cicli e all'EOT]
Complete blood count with differential and reticulocyte counts [Emocromo completo con conta differenziale e dei reticolociti]	PSI	€ 34.27	payable if Done at C1D1 for both arms, included into all cycles and EoT [da pagare se effettuato al C1G1 in entrambi i bracci, inclusi in tutti i cicli e all'EOT]

12-lead ECG [ECG 12 derivazioni]	PSI	€ 68.53	payable if done when there is a need for repeated 12-lead ECG, included into Screening, C1D1, C1D15 for Miledemetan Arm [da pagare se effettuato e occorre un ECG a 12 derivazioni, incluso nello Screening, C1G1, C1G15 nel braccio Miledemetan]
Blood for exploratory biomarkers (ctDNA) [Sangue per biomarcatori esplorativi (ctDNA)]	PSI	€ 34.27	payable if done at C1D1, at EOT upon disease progression, other samples to be collected to coincide with tumor assessments (± 7 days): at end of Week 8, Week 16, Week 24, and Week 32; and then every 12 weeks (± 7 days) until disease progression or initiation of new anticancer therapy and any other time during the study as clinically indicated, not included into visit costs [da pagare se effettuato al C1G1, all'EOT in caso di progressione della malattia, altri campioni da raccogliere che coincidono con valutazioni tumorali (± 7 giorni): alla fine della Settimana 8, Settimana 16, Settimana 24 e Settimana 32; e successivamente ogni 12 settimane (± 7 giorni) fino a progressione della malattia o inizio di una nuova terapia antitumorale e ogni altro momento durante lo studio se clinicamente indicato, non incluso nei costi della visita]
RECIST assessment [Valutazione RECIST]	PSI	€ 68.53	payable if done at Screening, at end of Week 8, Week 16, Week 24, and Week 32; and then every 12 weeks (± 7 days) until disease progression or initiation of new anticancer therapy and any other time during the study as clinically indicated, not included into visit costs [da pagare se effettuata allo Screening, alla fine della Settimana 8, Settimana 16, Settimana 24 e Settimana 32; e poi ogni 12 settimane (± 7 giorni) fino a progressione della malattia o inizio di una nuova terapia antitumorale e ogni altro momento durante lo studio se clinicamente indicato, non inclusa nei costi della visita]
Tumor Biopsy [Biopsia tumorale]	PSI	€ 178.18	payable if done at Screening and EOT; not included into per visit costs [da pagare se effettuata allo Screening e all'EOT; non inclusa nei costi per visita]
1 H&E stained slide fresh/archival tumor tissue [1 campione di tessuto tumorale fresco/di archivio in vetrino con colorazione H&E]	PSI	€ 68.53	payable if done, not included into per visit costs [da pagare se effettuato, non incluso nei costi per visita]
1 MDM2 stained slide fresh/archival tumor tissue [1 campione di tessuto tumorale fresco/di archivio in vetrino di MDM2]	PSI	€ 68.53	payable if done, not included into per visit costs [da pagare se effettuato, non incluso nei costi per visita]

CT scan per 1 zone [TC per 1 zona]	PSI	€ 479.72	payable if done at Screening, at end of Week 8, Week 16, Week 24, and Week 32; and then every 12 weeks (\pm 7 days) until disease progression or initiation of new anticancer therapy and any other time during the study as clinically indicated, not included into visit costs <u>chest, abdomen, and pelvis, unless otherwise clinically indicated</u> [da pagare se effettuata allo Screening, alla fine della Settimana 8, Settimana 24 e Settimana 32; e successivamente ogni 12 settimane (\pm 7 giorni) fino a progressione della malattia o inizio di una nuova terapia antitumorale e ogni altro momento durante lo studio se clinicamente indicato, non inclusa nei costi della visita <u>torace, addome e pelvi, a meno che non venga indicato diversamente a livello clinico</u>]
MRI per 1 zone [RMI per 1 zona]	PSI	€ 548.25	payable if done at Screening, at end of Week 8, Week 16, Week 24, and Week 32; and then every 12 weeks (\pm 7 days) until disease progression or initiation of new anticancer therapy and any other time during the study as clinically indicated, not included into visit costs <u>chest, abdomen, and pelvis, unless otherwise clinically indicated</u> [da pagare se effettuata allo Screening, alla fine della Settimana 8, Settimana 24 e Settimana 32; e successivamente ogni 12 settimane (\pm 7 giorni) fino a progressione della malattia o inizio di una nuova terapia antitumorale e ogni altro momento durante lo studio se clinicamente indicato, non inclusa nei costi della visita <u>torace, addome e pelvi, a meno che non venga indicato diversamente a livello clinico</u>]
Tumor Tissue Sample - Archival Sample [Campione di tessuto tumorale - Campione di archivio]	PSI	€ 274.13	payable if done at Screening; not included into per visit costs [da pagare se effettuato allo Screening; non incluso nei costi per visita]
Training of patient for home trabectedin [Formazione del paziente per il trattamento con trabectedin presso il domicilio]	PSI	€ 34.27	payable if done, not included into per visit costs [da pagare se effettuata, non inclusa nei costi per visita]
Refilling and maintenance of portable pump (for home trabectedin administered) [Riempimento e manutenzione dell'infusore portatile (per la somministrazione di trabectedin presso il domicilio)]	PSI	€ 287.83	payable if done, not included into per visit costs [da pagare se effettuati, non inclusi nei costi per visita]
Additional cycles beyond Cycle 7 - Milademetan Arm (no PK/Coagulation, Cycles 8, 9, 11, 12, 14, 15, etc.) – at the cost of Cycle 5 [Altri cicli dopo il Ciclo 7 - braccio Milademetan (senza PK/Coagulazione, Cicli	PSI	€ 493.43	Cycles beyond Cycle 7 will be paid at the rate of Cycle 5 [I cicli oltre il Ciclo 7 verranno pagati secondo le tariffe del Ciclo 5]

8, 9, 11, 12, 14, 15, ecc.) – ai costi del Ciclo 5]			
Additional cycles beyond Cycle 7 - Milademetan Arm (PK/Coagulation Cycles 10, 13, 16, etc.) – at the cost of Cycle 7 [Altri cicli dopo il Ciclo 7 - braccio Milademetan (con PK/Coagulazione Cicli 10, 13, 16, ecc.) – ai costi del Ciclo 7]	PSI	€ 568.81	Cycles beyond Cycle 7 will be paid at the rate of Cycle 7 [I cicli oltre il Ciclo 7 verranno pagati secondo le tariffe del Ciclo 7]
Additional cycles beyond Cycle 8 - Trabectedin Arm (Coagulation Cycles, 10, 13, 16, etc.) at the cost of Cycle 3 [Altri cicli dopo il Ciclo 8 - braccio Trabectedin (Coagulazione Cicli 10, 13, 16, ecc.) – ai costi del Ciclo 3]	PSI	€ 609.93	Cycles beyond Cycle 8 will be paid at the rate of Cycle 3 [I cicli oltre il Ciclo 8 verranno pagati secondo le tariffe del Ciclo 3]
Additional cycles beyond Cycle 8 - Trabectedin Arm (no coagulation cycles, 11, 12, 14, 15 etc) at the cost of Cycle 5 [Altri cicli dopo il Ciclo 8 - braccio Trabectedin (senza coagulazione cicli 11, 12, 14, 15, ecc.) – ai costi del Ciclo 5]	PSI	€ 568.81	Cycles beyond Cycle 8 will be paid at the rate of Cycle 5 [I cicli oltre il Ciclo 8 verranno pagati secondo le tariffe del Ciclo 5]
Screen Failure [Fallimento allo screening]	PSI	€ 1,322.65	payable upon occurrence, not included into visit costs [da pagare quando effettuato, non incluso nei costi per visita]

*The column "Invoice initiated by" indicates if the payment of the particular fee will be initiated by PSI via a Quarterly Overview or by the Institution via an invoice. | La colonna "Fatturazione avviata da" indica se il pagamento del corrispettivo specifico sarà avviato da PSI tramite un Riepilogo Trimestrale o dall'Ente tramite una fattura.

Table 3: Pharmacy Fees | Tabella 3: Oneri Farmacia

Name of the Procedure or Visit / Nome della procedura o della visita	Invoice initiated by* Fatturazione avviata da*	Fees in EUR / Costi in EUR	Conditions / Condizioni
Trial feasibility Istruttoria Sperimentazione	Institution/ Ente	€ 500.00 + VAT/IVA	One-off flat sum to be paid upon Agreement execution Quota forfettaria da corrispondere una tantum alla sottoscrizione del Contratto
SIV SIV	Institution/ Ente	€ 110 + VAT/IVA	One-off flat sum to be paid following Site Initiation Visit (SIV) Quota forfettaria da corrispondere una tantum successivamente alla visita di inizio Studio (SIV)
Fee for each Investigational Medicinal Products supply Quota per ogni fornitura dei Medicinali Sperimentali	Institution/ Ente	€ 50.00 + VAT/IVA	To be paid at each delivery of the Investigational Medicinal Products to the Institution's pharmacy Da corrispondere ad ogni consegna dei Medicinali Sperimentali alla farmacia dell'Ente
IWRS assignment and Investigational Medicinal Products delivery to enrolled patient Assegnazione IWRS e	Institution/ Ente	€ 40.00 + VAT/IVA	To be paid at each IWRS assignment and delivery Da corrispondere per ogni assegnazione dell'IWRS e consegna

consegna Medicinali Sperimentali al soggetto arruolato			
Investigational Medicinal Products delivery to the enrolled patient Consegna Medicinali Sperimentali al soggetto arruolato	Institution/ Ente	€ 35.00 + VAT/IVA	To be paid at each delivery Da corrispondere ad ogni consegna
Monitoring visit Visita di monitoraggio	Institution/ Ente	€ 100.00 + VAT/IVA	To be paid at each monitoring visit involving access to and involvement of the Institution's pharmacy Da corrispondere ad ogni visita di monitoraggio che implica l'accesso alla farmacia dell'Ente ed il suo coinvolgimento
Remote monitoring visit Visita monitoraggio da remoto	Institution/ Ente	€ 130.00 + VAT/IVA	To be paid at each remote monitoring visit Da corrispondere ad ogni visita di monitoraggio da remoto
Close Out Visit (COV) : Visita di chiusura (COV)	Institution/ Ente	€ 110 + VAT/IVA	One-off lump sum to be paid upon Close Out Visit (COV) Quota forfettaria da corrispondere una tantum successivamente alla visita di fine Studio (COV)
Preparation of Investigational Medicinal Products return according to section 4.6 of the Agreement Preparazione Medicinali Sperimentali da rendere ai sensi dell'articolo 4.6 del Contratto	Institution/ Ente	€ 50.00 + VAT/IVA	To be paid for each package Da corrispondere per ogni collo
IWRS Assignment, preparation and delivery of Investigational Medicinal Products to Principal Investigator/Trial Centre Assegnazione IWRS, allestimento e consegna Medicinali Sperimentali allo Sperimentatore Principale/Centro di Sperimentazione	Institution/ Ente	€ 100.00 + VAT/IVA	To be paid for each bag and syringe preparation Da corrispondere per la preparazione di ogni sacca e siringa
Preparation and delivery of Investigational Medicinal Products to Principal Investigator/Trial Centre Allestimento e consegna Medicinali Sperimentali allo Sperimentatore Principale/Centro di Sperimentazione	Institution/ Ente	€ 90.00 + VAT/IVA	To be paid for each bag and syringe preparation Da corrispondere per la preparazione di ogni sacca e siringa preparata

*The column "Invoice initiated by" indicates if the payment of the particular fee will be initiated by PSI via a Quarterly Overview or by the Institution via an invoice. | La colonna "Fatturazione avviata da" indica se il pagamento del corrispettivo specifico sarà avviato da PSI tramite un Riepilogo Trimestrale o dall'Ente tramite una fattura.

Part 3 - Expense reimbursements for patients/those accompanying them included in the clinical trial:

- See Article 6.9 of this Agreement.

A.3 Insurance coverage:

- Provide the details (policy no., start date, expiry date, maximum limits per Protocol and per person, run-off cover, excesses not imposable on the injured third party, exclusions) for insurance details, see the insurance policy and the insurance certificate and any amendments thereto, which are considered attached hereto by reference.

Parte 3 - Rimborsi spese per i pazienti/accompagnatori inclusi nello Studio clinico:

- Si rinvia all'art. 6.9 del presente Contratto.

A.3 Copertura assicurativa:

- Indicare gli estremi (n. polizza, decorrenza, scadenza, massimali per protocollo e per persona, copertura postuma, eventuali franchigie non opponibili al terzo danneggiato, esclusioni): per i riferimenti assicurativi si rinvia alla polizza assicurativa e al certificato assicurativo, e ad eventuali emendamenti agli stessi, che si intendono allegati alla presente

A.4 Payment and invoices

- The Sponsor, through the CRO, shall pay the compensation within thirty (30) days as of receipt of the invoice. For the fees where the invoicing process is initiated by the CRO (namely, when the payment of the particular fee will be initiated by the CRO via a Quarterly Overview), the Sponsor, through the CRO, shall send quarterly overviews to the Institution, setting out the amounts earned by the Institution, based on the Study visits and Study procedures completed and the Study data reported in compliance with this Agreement (each a "Quarterly Overview").
- If the Institution agrees with the Quarterly Overview, the invoices shall be issued by the Institution on a quarterly basis as accrued in the Quarterly Review, on the basis of a specific request for issue of invoice made by the CRO through the Quarterly Overview. Sponsor, through the CRO, shall be entitled to withhold the last payment until the Principal Investigator has appropriately answered all data clarification requests, all Materials and/or Medical Investigational Products have been returned/destroyed, as the case may be, as per Sponsor, through the CRO, instructions, and the Sponsor, directly or through the CRO, has performed a closeout visit to the Institution.

per riferimento

A.4 Liquidazione e fatture

- Il Promotore, tramite la CRO, verserà il compenso entro giorni trenta (30) dalla ricezione della fattura. Per le spese il cui processo di fatturazione è intrapreso dalla CRO (ossia, quando il pagamento di una procedura/esame dello Studio è iniziato dalla CRO attraverso la trasmissione del Riepilogo Trimestrale), il Promotore, attraverso la CRO, trasmetterà riepiloghi trimestrali all'Ente riportanti gli importi maturati dall'Ente in base alle Visite dello Studio e alle Procedure dello Studio completate e ai dati dello Studio riportati in ottemperanza al presente Contratto (ciascuno dei quali "Riepilogo Trimestrale").
- Nel caso in cui l'Ente accetti il Riepilogo Trimestrale, la fattura deve essere emessa dall'Ente con cadenza trimestrale secondo quanto maturato nel Riepilogo Trimestrale, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte della CRO attraverso la trasmissione del Riepilogo Trimestrale. Il Promotore, tramite la CRO, avrà diritto a trattenere l'ultimo pagamento finché lo Sperimentatore Principale non avrà risposto adeguatamente a tutte le richieste di chiarimento dei dati, tutti i Materiali e/o i Medicinali Sperimentali siano stati riconsegnati/distrutti, a seconda dei casi, secondo le istruzioni del Promotore, per il tramite della CRO, e il Promotore, direttamente o tramite la CRO, non avrà svolto una visita di chiusura presso l'Ente.