



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Deliberazione n. 821

del 25/07/2024

Emendamento n. 1 alla convenzione economica tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'UOC di Gastroenterologia e la Società ICON Clinical Research Limited per la conduzione della Sperimentazione Clinica dal titolo: "Studio di Fase II, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo ed estensione in aperto a lungo termine per valutare la sicurezza e l'efficacia di elafibranor in partecipanti adulti con colangite sclerosante primitiva (PSC)." - Protocollo: CLIN-60190-453 - Codice Eudract 2022-002695-37 Sperimentatore: Prof.ssa Vincenza Calvaruso.

DIREZIONE GENERALE

Il Responsabile dell'Ufficio atti deliberativi

Grazia Scalici

NULLA AOSTA 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

Ai sensi del 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. 821 del 25/07/2024

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 gennaio recante "determinazione della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche, del gettone di presenza e del rimborso spese per la partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, dei comitati etici territoriali e dei comitati etici a valenza nazionale";

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. 1017 del 19.07.2023 è stato istituito il CEL Palermo 1 (Comitato Etico Locale Palermo 1) e con delibera 1072 del 03.08.2023: Integrazione e recepimento del D.A. Assessorato Salute RS n. 746 del 25.07.2023;

VISTA la delibera n. 1275 del 27/09/2023 di sottoscrizione della convenzione economica tra l'AOUP "Paolo Giaccone" e la Società ICON Clinical Research Limited per la conduzione della Sperimentazione Clinica dal titolo: "Studio di Fase II, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo ed estensione in aperto a lungo termine per valutare la sicurezza e l'efficacia di elafibranor in partecipanti adulti con colangite



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

sclerosante primitiva (PSC).” - Protocollo: CLIN-60190-453 - Codice Eudract 2022-002695-37 Sperimentatore: Prof.ssa Vincenza Calvaruso;

- VISTO** il Provvedimento AIFA del 13/12/2023 di approvazione dell'emendamento alla convenzione che ha reso necessario modificare l'art. 6.1 il corrispettivo per paziente eleggibile e l'Allegato A - BUDGET per adeguare il compenso ;
- VISTO** l'Emendamento n. 1 al contratto per la conduzione della sperimentazione clinica Prot. CLIN-60190-453, allegato come parte sostanziale e integrante della presente deliberazione;
- SENTITO** il parere favorevole del Direttore Amministrativo e 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

DELIBERA

Di procedere alla sottoscrizione dell' Emendamento n. 1 alla convenzione economica tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'UOC di Gastroenterologia e la Società ICON Clinical Research Limited per la conduzione della Sperimentazione Clinica dal titolo: "Studio di Fase II, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo ed estensione in aperto a lungo termine per valutare la sicurezza e l'efficacia di elafibranor in partecipanti adulti con colangite sclerosante primitiva (PSC).” - Protocollo: CLIN-60190-453 - Codice Eudract 2022-002695-37 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 Finenze

Il Direttore Amministrativo
Dott. Sergio Consagra
(ASSENTE GIUSTIFICATO)

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 28/07/2024 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 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) / 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)

AMENDMENT # 1 TO THE CLINICAL INVESTIGATION ON MEDICINAL PRODUCTS **EMENDAMENTO N. 1 AL CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SUI MEDICINALI**

This amendment No. # 1 (hereinafter **"Amendment 1"**) supplements, amends and is made part of the clinical trial agreement dated 27 settembre 2023 (hereinafter **"Agreement"**) between **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 agreement (hereinafter the **"CRO"**), acting in its own name and in the interests of **Ipsen Bioscience, Inc.**, with legal address in One Main Street 7th Floor Cambridge, MA 02142, USA (hereinafter the **"Sponsor"**), binding the Sponsor to the terms of this Amendment 1, by virtue of the letter of authorization granted on 02 August 2023

Il presente emendamento n. 1 (di seguito **"Emendamento 1"**) integra, modifica ed è parte integrante del contratto di sperimentazione clinica del 27 September 2023 (di seguito **"Contratto"**) tra **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 contratto (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 1, in forza di idonea lettera di autorizzazione conferita in data 02 agosto 2023,

and

e

Imposta di bollo 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) / 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)

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" DI POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" DI
PALERMO (hereinafter the "**Institution**"), PALERMO (di seguito l'"**Ente**"), con sede legale
headquartered in PALERMO, Via del Vespro 129, in PALERMO, Via del Vespro 129, C.F. e P. IVA
Tax ID and VAT no. 05841790826, through , Dr. n. 05841790826, nella persona della Dott.ssa
Maria Grazia Furnari, in the capacity of Legal Maria Grazia Furnari, in qualità di Rappresentante
Representative Legale,
regarding riguardante
Protocol number CLIN-60190-453, entitled "A il Protocollo numero CLIN-60190-453, intitolato
Phase II, Multicenter, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study and Open Label Long *Studio di Fase II, multicentrico, in doppio cieco,*
Term Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of Elafibranor in Adult Participants with *randomizzato, controllato con placebo ed*
Primary Sclerosing Cholangitis (PSC)" *estensione in aperto a lungo termine per valutare*
la sicurezza e l'efficacia di elafibranor in
partecipanti adulti con colangite sclerosante
(hereinafter "**Protocol**"). *primitiva (PSC)"* (di seguito "**Protocollo**").

WHEREAS, CRO and INSTITUTION desire to PREMESSO CHE la CRO e l'ENTE
amend and modify the Agreement as set forth desiderano emendare e modificare il Contratto
below in order that the Agreement, as amended come indicato di seguito, in modo tale che il
and modified, is acceptable to all parties for Contratto, così come emendato e modificato, sia
execution; accettabile per tutte le Parti ai fini dell'esecuzione;

WHEREAS, the Parties have agreed to amend PREMESSO CHE le Parti hanno concordato
the Agreement due to the Amendment 1 to the di emendare il Contratto a causa
dell'Emendamento 1 al Protocollo v3.0 del 25

Imposta di bollo 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) / 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)

Protocol v3.0 dated 25 September 2023 which settembre 2023, che comporta le seguenti
leads to the following budgetary changes: modifiche al budget:

- addition of two PK samples at Week 0 and at Week 4;
- removal of Urine Drug Screen from procedures and added as invoiceable cost;
- aggiunta di due campioni per la PK alla Settimana 0 e alla Settimana 4;
- rimozione dell'esame tossicologico delle urine dalle procedure e aggiunta di tale esame quale spesa fatturabile;

The following section 6.1 shall replace and supersede the previous section 6.1 of art. 6 "Remuneration": Il seguente paragrafo 6.1 sostituisce e prevale sul precedente paragrafo 6.1 dell'art. 6 "Corrispettivo":

6.1 The remuneration agreed, which was previously assessed by the Institution, for each eligible, assessable patient who 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 € 9,193 (nine thousand one hundred and ninety-three /00) per patient, for a total of € 18,386.00) (eighteen thousand three hundred and eighty-six/00) for 2 patients, as specified in more detail in the budget annexed hereto in sub A.

6.1 Il corrispettivo pattuito, preventivamente valutato dall'Ente, per paziente eleggibile, valutabile e che abbia completato il trattamento sperimentale secondo il Protocollo e per il quale sia stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della Sperimentazione e dei costi di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 9.193) novemilacentonovantatre/00 per paziente e complessivi € 18.386,00 (diciottomilatrecentoottantasei/00) per n. 2

Imposta di bollo 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) / 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)

pazienti, come meglio dettagliato nel budget qui allegato sub A.

THEREFORE, in consideration of the premises and mutual covenants herein, the Parties, intending to be legally bound, agree that the Agreement shall be and is hereby amended and modified as follows:

TUTTO CIÒ PREMESSO, in considerazione delle premesse e degli impegni reciproci esposti nel presente, le Parti, che intendono essere legalmente vincolate, concordano che il Contratto sarà ed è con il presente emendato e modificato come segue:

1. The Annex A – Budget and Annex A-1 Detailed Budget, to the Agreement are hereby deleted and replaced in its entirety with the Annex A – Budget and Exhibit A-1 which is attached hereto and incorporated herein.
 2. If the terms of the Agreement in any way conflict with or are otherwise inconsistent with the terms of this Amendment 1, then this Amendment 1 shall govern and control.
 3. The above-referenced Agreement shall remain in full force and effect in accordance
1. L'Allegato A – Budget e l'Allegato A-1 Budget Dettagliato al Contratto sono con il presente eliminati e sostituiti nella loro interezza dall'Allegato A – Budget e dall'Allegato A-1, che sono allegati e incorporati nel presente.
 2. Se i termini del Contratto sono in alcun modo in conflitto o altrimenti non compatibili con i termini del presente Emendamento 1, prevarranno i termini del presente Emendamento 1.
 3. Il Contratto sopra menzionato rimane valido e in vigore in conformità a tutti i termini e le

Imposta di bollo 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) / 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)

with all the terms and conditions thereof,
modified only as specifically provided
herein. The Agreement, as amended and
modified, constitutes the entire agreement
and understanding between the parties.

4. This Amendment 1 is effective from the
date of signature, unless the Parties agree
otherwise.

5. This Amendment 1 is signed digitally in
accordance with current regulations. All
the taxes and duties relating to or resulting
from the stipulation of this Amendment 1,
including the revenue stamp on the digital
original as referred to in Article 2 of the
table in Annex A – tariff part I of
Presidential Decree 642/1972, and the
registration tax, must be paid in
accordance with the applicable
regulations.

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

condizioni indicati sopra, modificati
esclusivamente come specificamente
indicato nel presente. Il Contratto, come
emendato e modificato, costituisce l'intero
contratto e accordo tra le Parti.

4. Il presente Emendamento 1 è efficace dalla
data della firma, salvo diverso accordo tra
le Parti.

5. Il presente Emendamento 1 viene sottoscritto
con firma digitale ai sensi della normativa
vigente. Le imposte e tasse inerenti e
conseguenti alla stipula del presente
Emendamento 1, ivi comprese l'imposta di
bollo sull'originale informatico di cui all'art.
2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I
del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro
devono essere versate, nel rispetto della
normativa applicabile.

Imposta di bollo assolta in modo virtuale da
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

Imposta di bollo 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) / 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)

CRO, pursuant to art. 15 of the	(Autorizzazione Agenzia delle Entrate di
Presidential Decree (D.P.R.) 642 of 1972	Milano protocollata in data 14 giugno 2023
(Authorization of the Revenue Agency of	sul REGISTRO UFFICIALE con il numero
Milan registered on 14 June 2023 on the	203622).
OFFICIAL REGISTER with number	
203622).	

Imposta di bollo 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) / 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)

The Parties mutually acknowledge, for mutual clarity, that this Amendment 1 to the Agreement, drawn up on the basis of the minimum content identified pursuant to art. 2, paragraph 6 of Law No. 3 of 11 January 2018, is to be considered reviewed and accepted in its entirety and therefore, the provisions of Articles 1341 and 1342 of the Italian Civil Code do not apply / Le Parti si danno reciprocamente atto, per reciproca chiarezza, che il presente Emendamento 1 al Contratto, redatto sulla base dei contenuti minimi individuati ai sensi dell'art. 2 comma 6 della legge 11 gennaio 2018, n.3, è da considerarsi conosciuto ed accettato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342 del Codice Civile

IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto, by their duly authorized representatives, have executed this Amendment to the Agreement as of the date beside the respective digital signatures below / IN FEDE, le parti contraenti, tramite i loro rappresentanti debitamente autorizzati, hanno sottoscritto il presente Emendamento 1 al Contratto a partire dalla data posta accanto alle rispettive firme digitali di seguito

Imposta di bollo 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) / 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)

For the CRO / Per la CRO

The delegated attorney / Il procuratore delegato

Dr. Francesco Falcicchio

Digitally signed/Firmato digitalmente



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

Dott.ssa Maria Grazia Furnari

(firmato digitalmente/digitally signed)

Firmato digitalmente da: Maria
Grazia Furnari
Data: 24/07/2024 17:01:16

Imposta di bollo 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) / 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)

ANNEX A - BUDGET

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 the this Agreement.
- Payment per patient involved in the Trial: € 9,193 (nine thousand one hundred and ninety-three 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.

2 – PAYMENT TERMS AND CONDITIONS

- a. **Payee:** Payments will be made by bank

ALLEGATO 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 S.S.N.: si faccia riferimento all'art. 4.1 del Contratto.
- Compenso a paziente coinvolto nella Sperimentazione: € 9.193) novemilacentonovantatre/00 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.

2 - TERMINI E CONDIZIONI DI PAGAMENTO

- Beneficiario:** i pagamenti verranno

Imposta di bollo 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) / 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)

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 this 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.

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 presente 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.

Imposta di bollo 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) / 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)

b. Currency: all amounts stated in this Annex A are in Euro and payments will be made in Euro. **b. Valuta:** tutti gli importi indicati nel presente Allegato A sono espressi in Euro e i pagamenti saranno effettuati 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: **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. 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.

- 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.

All other taxes are included in the sums stated in Annex A1. Tutte le altre tasse sono incluse negli importi indicati nell'Allegato A1.

Institution VAT number: 0584179082

Numero di partita IVA dell'Ente: 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 apply **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

Imposta di bollo 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) / 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)

Withholding Taxes to payments to the Payee and correctly remit the amount of any such Withholding Taxes to the relevant tax authority, CRO will be regarded for the purposes of determining the amount owed by CRO to Payee as having discharged their 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.	CRO applica Ritenute Fiscali ai pagamenti a favore del Beneficiario e versa correttamente l'importo di tali Ritenute Fiscali all'autorità fiscale competente, 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.
--	--

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 participant, i.e. early terminations, will be made on a per visit basis for work completed.	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,
--	---

Imposta di bollo 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) / 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)

sarà effettuato per visita in base alle attività completate.

- | | |
|---|---|
| <p>f. Ongoing Payments: Ongoing Payments will be made on a <i>quarterly</i> 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 be withheld until Trial completion and resolution of all site queries, constituting the Final Payment (defined below).</p> <p>g. Final Payment: 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</p> | <p>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 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).</p> <p>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</p> |
|---|---|

Imposta di bollo 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) / 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)

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.

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 entro trenta (30) giorni.

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

h. Rimborso dei Mancati Superamenti Dello Screening:

Per "mancato superamento 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 mancati superamenti dello screening saranno rimborsati in base al tasso di mancato superamento dello

Imposta di bollo 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) / 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)

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.

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. **Start-up Fee:** A one-time Start-up Fee of € 1,497.00 will be paid to Payee on receipt of invoice and after approval of all regulatory documents, receipt of the fully executed Agreement, and CRO/Sponsor has activated the Institution.

i. **Spese di avviamento:** un valore di avviamento una tantum di € 1.497,00 sarà versato al Beneficiario al ricevimento della fattura e a 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.

j. **Site Level Costs:** Payee will be paid within thirty (30) days following receipt of an undisputed itemized invoice accompanied by

j. **Costi a livello di Centro:** verrà effettuato il pagamento a favore del Beneficiario entro trenta (30) giorni dal ricevimento della

Imposta di bollo 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) / 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)

substantiating documentation and receipts, and **fattura dettagliata** che non è oggetto di
as described within the attached Annex A1. **contestazione,** accompagnata dalla
documentazione e dalle ricevute giustificative, e
come descritto nell'Allegato A1 accluso.

k. Unscheduled Visits. CRO will pay for **k. Visite non programmate:** la CRO
unscheduled visits on a per procedure basis in **pagherà le visite non programmate per**
accordance with the rates set forth in the **procedura, secondo le tariffe indicate nel budget**
detailed budget (Annex A1). Payment for **dettagliato (Allegato A1). Il pagamento per le**
unscheduled visits will be made based on receipt **visite non programmate verrà effettuato in base**
of itemized invoice, subject to CRF verification. **al ricevimento della fattura dettagliata, previa**
Withholding percentage as described in section **verifica della CRF. La percentuale di ritenuta,**
"ongoing payments" above is not applicable to **come descritto nella sezione "pagamenti**
unscheduled visit reimbursement. **periodici"** di cui sopra, non è applicabile al

rimborso della visita non programmata.

I. Ethics Committee Fees: Ethics **I. Oneri del Comitato Etico:** gli oneri del
Committee fees for initial review, as well as **Comitato Etico per la revisione iniziale nonché**
subsequent Ethics Committee fees, will be **gli oneri successivi del Comitato Etico verranno**
reimbursed directly to Ethics Committee by **rimborsati direttamente al Comitato Etico da**
CRO. **parte della CRO.**

m. Additional Testing, Treatment or **m. Esami, trattamenti o procedure**
Procedures: Payee will not be reimbursed for **aggiuntivi:** il Beneficiario non verrà rimborsato
any additional testing, treatment, or procedures **per alcun esame, trattamento o procedura**
not required by the Protocol or specified in the **aggiuntivi non richiesti dal Protocollo o**

Imposta di bollo 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) / 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)

Agreement or this Annex A and Annex A1, specificati nel Contratto o nei presenti Allegato A
 unless such additional testing, treatment or e Allegato A1, a meno che tali esami, trattamenti
 procedures are pre-approved by CRO/Sponsor. o procedure aggiuntivi non siano stati pre-
 approvati dalla CRO/dal Promotore.

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 *quarterly* breakdown of payments due for Completed Visit data entered into the CRFs.
- The invoice must be issued at the required intervals on a *quarterly* 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 which queries can be directed;
 - CRO study number and/or protocol

3 – LIQUIDAZIONE E FATTURE

- Il compenso deve essere liquidato entro 60 (sessanta) giorni dalla ricezione della fattura.
- La CRO fornirà al Beneficiario una ripartizione *trimestrale* dei pagamenti dovuti per i dati relativi alle Visite Complesse inseriti nelle CRF.
- La fattura deve essere emessa con cadenza prevista su base *trimestrale* 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 le domande;

Imposta di bollo 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) / 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)

- | | |
|--|---|
| <p>number;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Principal Investigator Name and Site Number (380003) • 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. <p>- Invoices shall be made out to:</p> <p>ICON Clinical Research Limited,
South County Business Park, Leopardstown,
Dublin 18, Ireland,
Tax ID and VAT no. IE 8201978R</p> <p>- Invoices should be submitted by e-mail to the address below:</p> <p>CRO Investigator Payments Group (IPG):
InvestigatorPayments@iconplc.com</p> <p>Failure to send invoices to this address and failure to include the details listed above may result in delayed payment.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • numero dello studio della CRO e/o numero del protocollo; • nome e cognome dello Sperimentatore Principale e numero del centro (380003) • 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. <p>- Le fatture devono essere intestate a:</p> <p>ICON Clinical Research Limited,
South County Business Park,
Leopardstown, Dublin 18, Irlanda,
Codice fiscale e partita IVA n. IE 8201978R</p> <p>- Le fatture devono essere inviate per e-mail all'indirizzo seguente:</p> <p>CRO Investigator Payments Group (IPG):
InvestigatorPayments@iconplc.com</p> <p>Il mancato invio delle fatture a questo indirizzo e l'assenza dei dettagli</p> |
|--|---|

Imposta di bollo 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) / 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)

sopraelencati possono causare un ritardo nel
pagamento.

Imposta di bollo 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) / 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)

ALLEGATO A1 – BUDGET DETTAGLIATO

ANNEX A1 – DETAILED BUDGET

Procedure	Unit Cost	Screening		Double-Blind Period (DBP)					EOS Safety Follow-up (DBP)
		SV1	SV2	Week 0 (Baseline / Randomization)	Week 4	Week 8	Week 12*	DBP ETD ** or EWD ***	
Informed consent	36	36							
Medical and Disease History	61	61							
Inclusion/Exclusion criteria	33	33		17					
Complete Physical Examination	88	88		88					
Limited Physical Examination	72				72	72	72	72	72
Vital Signs and Weight	28	28		28	28	28	28	28	28
12-lead Electrocardiogram (Triplicate)	88	88		INV					
12-lead Electrocardiogram (Single)	53				53	53	53	53	53
Central Labs¹	43	43	43	43	43	43	43	43	43
FibroScan	128			128			128	128	
PK Samples	20			40	40	20	20		
Adverse events	21	21		21	21	21	21	21	21
Concomitant medications	18	18		18	18	18	18	18	18
Randomization	47			47					
Procedures Sub Total		416	43	430	275	255	383	363	235

Imposta di bollo 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) / 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)

OLE Baseline or DBP Week 12		Open-Label Extension (OLE)							EOS Safety Follow-up (OLE)
If ≤30 days of DBP EOT If >DBP	If >30 days of DBP EOT	Week 4	Week 16	Week 28	Week 40	Week 52	Week 74	Week 96 (OLE EOT or EWD)	
	72	72	72	72	72	72	72	72	72
	28	28	28	28	28	28	28	28	28
	53	53	53	53	53	53	53	53	53
	43	43	43	43	43	43	43	43	43
						128		128	
				20		20	20		
21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
39	235	235	235	255	235	383	255	363	235

Imposta di bollo 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) / 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)

Non-Procedure	Unit Cost	Screening		Double-Blind Period (DBP)					EOS Safety Follow-up (DBP)
		SV1	SV2	Week 0 (Baseline / Randomization)	Week 4	Week 8	Week 12	DBP ETD or EWD	
Study Coordinator Fee ²	48	48	48	48	48	48	48	48	48
Physician Fee	76	76	76	76	76	76	76	76	76
Pharmacy Fee – Dispense Study Drug ³	35			35	35	35	INV		
Patient Reported Outcomes ⁴	19	19		19	19	19	19	19	19
Non Procedures Sub Total		143	124	167	167	167	143	143	143
Overhead (all costs) 18%		101	30	125	94	76	95	91	68
Total Cost Per Visit with Overhead		660	197	818	616	498	621	597	446

Total Cost Per Patient (EUR)	9,193
-------------------------------------	--------------

Screen Failure at SV1 Reimbursement (EUR)	660
Screen Failure at SV2 Reimbursement (EUR)	197
Unscheduled Visits (EUR)	Paid per procedures completed

Imposta di bollo 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) / 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)

Invoiceables	Unit Cost	Unit Cost + OH
Urine pregnancy	16	19
12-lead Electrocardiogram (Triplicate) ⁵	88	104
CGI-S ⁶	26	31
CGI-C ⁶	29	34
Ultrasound exam (liver and gallbladder) ⁷	200	236
Ultrasound exam (liver and gallbladder) – Interpretation and Report ⁷	38	45
Ultrasound exam (bladder) ⁷	138	163
Ultrasound exam (bladder) – Interpretation and Report ⁷	53	63
Lost to Follow Up activities (per occurrence) ⁸	24	28
Pharmacy Fee – Dispense Study Drug ³	24	28
Unscheduled / Repeat Screening Labs ⁹	43	51
Patient Travel and out of pocket expenses (e.g. meals) Reimbursement (up to)	24	28

Imposta di bollo 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) / 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)

Site Costs	Unit Cost
Study Start-Up Fee/Site Set-Up Fee	1,497
Document Storage, Archiving Total Cost	777
Pharmacy: Set-Up Fee	624

Footnotes
^ Participants who complete the DBP Week 12 (EOT) visit will enter the OLE period of the study. Assessments performed at DBP Week 12 (EOT) are considered as baseline for the OLE period.
^^ Visit applicable only for those participants who discontinued the study intervention but continue in the study during the DBP
^^^ Visit applicable only for those participants who discontinue the study intervention and discontinue from the study at the same time during the DBP
1. Central lab includes Fractionated ALP, Haematology, Haemoglobin A1C, Blood Biochemistry (incl. Liver profile), Coagulation, eGFR by MDRD-6 Formula, FIB-4, APRI, MELD Score, Antibody Titres, Serum Bile Acids and Other Related Parameters, Urinalysis, Inflammatory Markers, Immunoglobulins, IgG4, ELF test, Non-invasive hepatic fibrosis markers, Lipid parameters, Bone markers, Tumour markers, Cystatin-C, Additional Samples (serum and plasma) for Potential Exploratory Analyses and Serum Pregnancy Test
2. Study Coordinator Fee includes Study Intervention Accountability/Compliance and EOS Registration
3. For participants who do not continue into the OLE on the same day as the DBP Week 12 visit, the study intervention will not be dispensed.
4. PRO's Include PSC-PRO, PBC-40, SF-36, PSC worst itch NRS, 5-D Itch scale, PSQI, PGI-S, PGI-C
5. Baseline ECG not to be repeated if performed within the last 4 weeks
6. To be performed only in participants with IBD
7. Ultrasound will be performed at screening, after the participant has been otherwise confirmed as eligible and before randomisation. Ultrasound to be performed every year. Ultrasound exam can also be performed for any visit postbaseline
8. Lost to Follow Up; three telephone calls and, if necessary, a certified letter to the trial subject's last known mailing address or local equivalent methods
9. As clinically indicated

Imposta di bollo 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) / 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)

	Procedure/Procedures	Costo unitario/Unit cost	Frequenza/frequency	
1	Istruttoria Sperimentazione della farmacia/ Pharmacy: Set-Up(preliminary investigation) Fee	624 €	1	
2	SIV	210 €	1	
3	Corrispettivo per ogni fornitura/ Fee for each supply	50 €	Secondo attività / According to activity	Ogni arrivo / Every arrival
5	Assegnazione IWRS e Consegna farmaci al soggetto arruolato / Assignment of IWRS and Delivery of drugs to the enrolled subject	40 €	Secondo attività / According to activity	Ogni dispensazione / Every dispensation
6	Consegna farmaci al soggetto arruolato / Delivery of drugs to enrolled subject	35 €	Secondo attività / According to activity	Ogni dispensazione / Every dispensation
7	Visita di monitoraggio / Monitoring visit	100 €	Secondo attività	Ogni visita di monitoraggio / every Monitoring visit
9	Distruzione in loco (nel caso non fosse possibile il ritiro da parte della CRO/del Promotore)/Site drug disposal (if collection by the CRO/Sponsor is not feasible)	55 €	Secondo attività / According to activity	Oltre la spesa sostenuta / Beyond the expense
10	Visita di chiusura /COV	210 €	1	

Imposta di bollo 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) / 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)

11	Preparazione reso da rispedire (nel caso non fosse possibile il ritiro da parte della CRO/del Promotore) /Preparation of returns to be sent back (if collection by the CRO/Sponsor is not feasible)	50 €	Secondo attività / According to activity	Ogni collo preparato / Each package prepared
14	Dispensazione ai pazienti tramite corriere / Dispatch to patients by courier	60 €	Secondo attività / According to activity	Ogni invio/each delivery

Agli importi riportati in tabella deve essere aggiunta l’IVA secondo l’aliquota vigente e fatturati separatamente su rendicontazione del Farmacista referente individuato dall’Ente

VAT should be added to the amounts shown in the table according to the rate in force and invoiced separately upon reporting by the Pharmacist contact person identified by the Institution