AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

DELIBERAZIONE DELLA DIRETTRICE GENERALE

OGGETTO:

L'Estensore:

Proposta N. Del

Allegati:

Numero imputazione spesa Imputazioni di spesa

Data imputazione spesa

Si autorizza l'imputazione della spesa sul conto e l'esercizio indicati entro il limite del budget annuale assegnato al centro di costo richiedente.

Nulla osta, in quanto conforme alle norme di contabilità.
Il Direttore Area Economica Finanziaria

Parere

Il Direttore Amministrativo

La Direttrice Generale

Dott.ssa Maria Grazia Furnari

Parere

Il Direttore Sanitario

La Direttrice Generale dell'AOUP "Paolo Giaccone" di Palermo, Dott.ssa Maria Grazia Furnari, nominata con D.P. n.324 serv.1°/S.G. del 21 giugno 2024 e assistita dal segretario verbalizzante adotta la seguente delibera sulla base della proposta di seguito riportata.

Il Segretario verbalizzante

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

LA DIRETTRICE GENERALE

Dott.ssa Maria Grazia Furnari

PRESO ATTO che presso l'AIFA è stato istituito il Centro di Coordinamento nazionale dei Comitati Etici Territoriali e ricostituito con il Decreto del Ministro della Salute del 27/05/2021, garante dell'omogeneità delle procedure e del rispetto dei termini temporali;

PRESO ATTO dell'entrata in vigore in data 31/01/2022 del nuovo Regolamento (EU) n. 536/2014 del Parlamento Europeo sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano;

VISTI

il Decreto 26 gennaio 2023 recante: "individuazione di quaranta comitati etici territoriali (di seguito indicato con DM 40 CET);

il Decreto del 27 gennaio 2023, del Ministero della Salute recante misure relative all'individuazione e competenze dei Comitati Etici Territoriali;

il Decreto 30.01.2023 recante: "definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali";

PRESO ATTO che, con delibera n. 916 del 30/06/2023 e ss.mm.ii., è stato istituito il CET (Comitato Etico Territoriale) e la Segreteria Tecnico Scientifica, in applicazione al Decreto Regionale n. 541/2023;

che con delibera n. 1072 del 03.08.2023 è stato recepito il D.A. dell'Assessorato Salute RS n. 746 del 25.07.2023, successivamente integrato dalla nota n. 57116 "corretta applicazione art. 2 commi 5 e 6";

VISTA la delibera n. 954 del 13/09/2024 di sottoscrizione della Convenzione economica tra l'AOUP e per essa l'UOC di Oncologia Medica e le Società SynOx Therapeutics Ltd. che autorizza l'avvio della Sperimentazione clinica su medicinali dal titolo: "Uno studio di Fase III, Multicentrico, Randomizzato, Double-blind, per valutare la sicurezza e l'efficacia di Emactuzumab vs. Placebo in soggetti con tumore cellulare gigante tenosinoviale". Protocollo: SNX-301-020- EU CT 2023-510422-32-00 Sperimentatore: Prof. Giuseppe Badalamenti;

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

DATO ATTO che in data 24/07/2025 il Promotore ha ricevuto il Provvedimento AIFA n. 61285/2026, con il quale è stato autorizzato l'emendamento SM-4 al Protocollo di Studio, che prevede la modifica dell'Allegato A – Budget per l'aggiornamento dei costi relativi alle analisi e alle procedure dello studio, nonché la comunicazione della variazione dell'indirizzo dello Sponsor.

VISTO l'Emendamento 1 e la Nota Integrativa n. 1 sottoscritti e allegati come parte sostanziale e integrante, alla Convenzione tra l'AOUP e per essa l'UOC di Oncologia Medica e la Società SynOx therapeutics Ltd., per effettuare la Sperimentazione Clinica su medicinali Protocollo: SNX-301-020.

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

DELIBERA

Di prendere atto dell' Emendamento 1 e della Nota Integrativa n. 1, sottoscritti e allegati quale parte integrante e sostanziale alla Convenzione tra l'AOUP Paolo Giaccone e per essa l'UOC di Oncologia Medica e le Società SynOx Therapeutics Ltd. che autorizza l'avvio della Sperimentazione clinica su medicinali dal titolo: "Uno studio di Fase III, Multicentrico, Randomizzato, Double-blind, per valutare la sicurezza e l'efficacia di Emactuzumab vs. Placebo in soggetti con tumore cellulare gigante tenosinoviale". Protocollo: SNX-301-020- EU CT 2023-510422-32-00 Sperimentatore: Prof. Giuseppe Badalamenti;

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. 1088 dell' 07/11/2025

AMENDMENT 1	**EMENDAMENTO 1**
TO AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS	**AL CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI**
This Amendment 1 to the Agreement for the conduct of the clinical trial on medicinal products ("**Amendment 1**") effective on the last date of signature ("**Effective Date**"), by and between:	Il presente Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica su medicinali ("**Emendamento 1**") è efficace a decorre dalla data di apposizione dell'ultima firma ("**Data di decorrenza**"), da e tra:
Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo, (hereinafter shortly referred to as the "**Institution**"), located in Palermo, Via del Vespro 129, Italia, Tax Identification Code and VAT code n. 05841790826, represented by the Legal Representative Dr. Maria Grazia Furnari, with the powers to sign this document	**Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo** (d'ora innanzi denominato/a "**Ente**"), con sede legale in Palermo, Via del Vespro 129, Italy, C.F. e P. IVA n. 05841790826, in persona del Legale Rappresentante, Dott.ssa Maria Grazia Furnari, munito di idonei poteri di firma del presente atto
AND	E
SynOx Therapeutics Ltd, headquartered in Dublin, 3 Dublin Landings, North Wall Quay, Dublin 1, D01	**SynOx Therapeutics Ltd**, con sede legale in Dublino, 3 Dublin Landings, North Wall Quay,

C4E0, Ireland (hereinafter the "**Sponsor**"), by virtue of the authority granted on 19 March 2024	Dublin 1, D01 C4E0, Irlanda (d'ora innanzi denominato/a "**Promotore**"), in forza di idonea delega conferita in data 19 marzo 2024
Sponsor has engaged by virtue of the authority granted on 19 March 2024 PPD Investigator Services LLC, 929 North Front Street, Wilmington, NC 28401, USA, and its affiliate PPD Global Limited, Granta Park Abington, Cambridge CB21 6GQ, United Kingdom, P.IVA GB 443 087847, through its Legal Representative, Dr. Simona Bertola Zanetto as Attorney, (hereinafter the "**CRO**"), to perform certain clinical trial management services with respect to the Trial (as defined below) including, but not limited to, negotiation and signing of clinical trial agreements (including this Amendment1) on the instruction and direction of the Sponsor and payment administration thereunder (and hereunder) for and on behalf of Sponsor.	Il Promotore ha incaricato in forza di idonea delega conferita in data 19 marzo 2024 PPD Investigator Services LLC, 929 North Front Street, Wilmington, NC 28401, USA, e l'affiliata PPD Global Limited, Granta Park Abington, Cambridge CB21 6GQ, Regno Unito, P.IVA GB 443 087847, in persona del Legale Rappresentante, Dott.ssa Simona Bertola Zanetto in qualità di Procuratore, (d'ora innanzi denominato/a "**CRO**") di eseguire determinati servizi relativi alla gestione della sperimentazione clinica in merito alla Sperimentazione (come definita di seguito), tra cui, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, la negoziazione e la sottoscrizione di contratti di sperimentazione clinica (compreso il presente Emendamento1) e dietro la guida en la direzione del Promotore, l'amministrazione dei pagamenti in virtù dello stesso (e come stabilito qui di seguito) per nome e per conto del Promotore.
CRO (or Sponsor) and Institution hereinafter	la CRO (o il Promotore) e l'Ente di seguito indicati

individually referred to as "**Party**" and collectively as "**Parties**"	individualmente come "**Parte**" e collettivamente come "**Parti**"
shall be an amendment to that certain Agreement for the conduct of the clinical trial on medicinal products between CRO (or Sponsor) and Institution dated 12 September 2024 for the clinical trial entitled: "**A Phase III, Multicentre, Randomised, ouble-Blind Study to Assess the Safety and Efficacy of Emactuzumab vs. Placebo in Subjects with Tenosynovial Giant Cell Tumour** " ("**Study**") relating to protocol number **SNX-301-020** ("**Protocol**"), ("**Agreement**") EU CTR 2023-510422-32-00 at the Institution, under the responsibility of Prof. Giuseppe Badalamenti, as the Scientific Director of the trial covered by this Amendment1 (hereinafter the "**Principal Investigator**"), at U.O. Oncologia (hereinafter the "**Trial Site**").	costituirà un emendamento a tale Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica su medicinali tra CRO (o il Promotore) e l'Ente datato 12 Settembre 2024 per la sperimentazione clinica intitolata: "**Uno studio di Fase III, Multicentro, Randomizzato, Double-Blind per valutare la sicurezza e l'efficacia di Emactuzumab vs. Placebo in soggetti con tumore cellulare gigante tenosinoviale**" ("**Studio**") relativo al Protocollo numero **SNX-301-020** ("**Protocollo**"), ("**Contratto**") codice EU CTR 2023-510422-32-00 presso l'Ente, sotto la responsabilità del Prof. Giuseppe Badalamenti in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Emendamento1 (di seguito lo "**Sperimentatore principale**"), presso U.O. Oncologia (di seguito "**Centro di Sperimentazione**").
WITNESSETH	**PREMESSE**
WHEREAS, CRO/Sponsor and the Institution have	PREMESSO CHE, CRO/il Promotore e l'Ente hanno

entered into the Agreement pursuant to which Institution and Principal Investigator provide certain Study services to CRO; and	stipulato il Contratto ai sensi del quale l'Ente e lo Sperimentatore principale forniscono determinati servizi correlati allo studio e alla CRO; e
WHEREAS, upon mutual agreement, the Parties desire to amend the terms of the Agreement as set forth herein.	PREMESSO CHE, di comune accordo, le Parti desiderano emendare i termini del Contratto nei modi indicati nel presente documento.
NOW, THEREFORE, for the valuable consideration contained herein, and intending to be legally bound, the Parties agree as follows:	TUTTO CIÒ PREMESSO, a fronte della controprestazione ivi prevista, e con l'intenzione di essere giuridicamente vincolate, le Parti convengono quanto segue:
1 Further to Protocol Version 6.0 dated 16 January 2026, Annex A ("**Budget & Payment Schedule**") of the Agreement shall be deleted in its entirety and replaced with the revised Budget attached hereto and incorporated by reference herein. Payments under this Protocol Version 6.0 shall be effective upon Competent Authority approval, 08 May 2026 ("**Annex A Effective Date**"). Revised costs are only applicable to actual tests/procedures performed after the Annex A Effective Date. The Parties further agree that all services performed	1 Facendo seguito alla versione 6.0 del Protocollo, datata16 gennaio 2026, l'Allegato A ("**Budget & Programma dei Pagamenti**") del Contratto deve essere eliminato nella sua interezza e sostituito con la versione revisionata del Budget ivi allegata e incorporata per riferimento. I pagamenti ai sensi della presente versione 6.0 del Protocollo avranno efficacia a decorrere dall'approvazione dell'Autorità Competente, 08 Maggio 2026 ("**Data di decorrenza dell'Allegato A**"). I costi revisionati sono applicabili solo alle analisi/procedure effettive, eseguite dopo

under the Agreement prior to the Annex A Effective Date and all payments relating to visits and procedures performed under Protocol Version 5.0 shall follow the former Annex A.	la Data di decorrenza del Allegato A. Le Parti convengono, inoltre, che tutti i servizi prestati ai sensi del Contratto prima della Data di decorrenza del Allegato A e tutti i pagamenti relativi alle visite e alle procedure eseguite ai sensi della versione 5.0 del Protocollo dovranno seguire il precedente Allegato A.
2 As of January 12, 2026, (**"Sponsor Address Change Effective Date")**, any and all references in the Agreement listing Sponsor's previous address as 3 Dublin Landings, North Wall Quay, Dublin 1, D01 C4E0, Ireland shall be changed to 25 North Wall Quay, Dublin 1, D01, H104, Ireland.	2 A partire dal 12 gennaio 2026 ("**Data di Entrata in Vigore del Cambio di Indirizzo del Promotore**"), ogni riferimento nel Contratto che indichi l'indirizzo precedente del Promotore, 3 Dublin Landings, North Wall Quay, Dublino 1, D01 C4E0, Irlanda, dovrà essere cambiato in 25 North Wall Quay, Dublino 1, D01, H104, Irlanda.
3 Upon execution, this Amendment 1 shall be made a part of the Agreement and shall be incorporated by reference therein.	3 Alla stipula, il presente Emendamento 1 diverrà parte del Contratto e vi sarà incorporato per riferimento.
4 All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect. In the event of any conflict	4 Tutti gli altri termini e condizioni del Contratto rimarranno in pieno vigore ed efficacia. In caso di eventuali conflitti tra i

between the terms of the Agreement and this Amendment 1, the terms of this Amendment 1 shall govern and control.	termini del Contratto e il presente Emendamento 1, prevarranno i termini del presente Emendamento 1.
5 All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to them in the Agreement.	5 Tutti i termini in maiuscolo utilizzati, ma qui non altrimenti definiti, avranno i significati ad essi attribuiti nel Contratto.
6 This Amendment 1 may be executed in any number of counterparts, each of which shall be an original and all of which together shall constitute one and the same document, and is binding on all Parties notwithstanding that each of the Parties may have signed different counterparts. Scanned copies of signatures or electronic images of signatures (e.g. DocuSign) shall be considered original signature unless prohibited by applicable law. Duty Stamps shall be payable by the Sponsor. Duty Stamps equal to €112,00 for a total of 7 stamp duty is virtually paid by CRO. Authorization N. 28877/2015 dated 5 February 2015 by the Tax Agency – Ufficio	6 Il presente Emendamento 1 potrà essere perfezionato in un numero qualsiasi di copie, ciascuna delle quali sarà un originale e tutte insieme costituiranno un unico e medesimo documento, vincolante per tutte le Parti, fermo restando che ciascuna delle Parti potrebbe aver firmato copie diverse. Le copie scansionate delle firme o le immagini elettroniche delle firme (ad es., DocuSign) saranno considerate firma originale, a meno che ciò non sia vietato dalla normativa applicabile. Le spese di bollo sono a carico del Promotore. L'imposta di Bollo pari ad €112,00 per complessive 7 marche da bollo, viene assolta in modo virtuale dalla CRO: Autorizzazione N. 28877/2015 del 5

Territoriale Milano 2.	febbraio 2015 Agenzia delle Entrate – Ufficio Territoriale Milano 2.
Remainder of this page is intentionally left blank, Exhibits and signature page to follow.	*La rimanente parte di questa pagina è stata intenzionalmente lasciata in bianco, Allegati e pagina delle firme a seguire.*

IN WITNESS WHEREOF, the undersigned have executed this Amendment 1 as of the Effective Date.	IN FEDE DI CIÒ, le Parti hanno stipulato il presente Emendamento 1 con efficacia dalla Data di decorrenza.
PPD Global Limited che sottoscrive il presente Emendamento 1 in nome e per conto del Promotore, in virtù di un limited agency agreement tra il Promotore e PPD Global Limited e le sue affiliate del 19 aprile 2024 / PPD Global Limited executing this Amendment 1 for and on behalf of SPONSOR, under a limited agency agreement between SPONSOR and PPD Global Limited and its affiliates dated 19 April 2024	
Digital signature / Firma digitale:	
Name / Nome: Dr/Dr.ssa Simona Bertola Zanetto	
Title / Titolo: The Attorney / Il Procuratore	

For INSTITUTION Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Paolo Giaccone **Per l'ISTITUTO Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone**
Digital signature / Firma digitale:
Name / Nome: Dott.ssa Maria Grazia Furnari
Title / Titolo: General Director/Direttrice Generale

Allegato A	**Annex A**
all'Emendamento 1 del Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica su medicinali	to the Amendment 1 to the Agreement for the conduct of the clinical trial on medicinal products
ANNEX A - BUDGET	**ALLEGATO A – BUDGET**
COSTS AND PAYMENTS	**ONERI E COMPENSI**
Part 1 - Fixed costs and payment per patient included in the study	**Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente coinvolto nello studio**
Include, by way of example, the following items:	Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:
- Supply of the Trial Drug(s) and/or of any other materials under study or required for the trial provided that there are no extra costs for the Italian National Health Service (diagnostics kits, medical devices, etc.).	- Fornitura del/i Medicinale/i Sperimentale/i e/o di ogni altro materiale in studio o necessario allo svolgimento dello stesso affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. (kit diagnostici, dispositivi medici, ecc.).
- Gross payment per patient included in the study: € 16,172.84 (VAT not applicable) per patient for the double blind phase and € 15,280.68 (VAT not applicable) per patient for the open label phase (Treatment	- Compenso lordo a paziente coinvolto nello studio: € 16,172.84 (IVA non applicabile) per paziente per la fase double blind, € 15,280.68 (IVA non applicabile) per paziente per la fase open label (Treatment

Course 1) and € 14,828.28 per patient for the open label phase (Treatment Course 2)	Course 1) e € 14,828.28 per paziente per la fase open label (Treatment Course 2)
- Payment for screening failures and unscheduled visits, as well as for any disposal of the trial drug as provided for under art. 4.6 of the Agreement.	- Compenso per screening failure e unscheduled visit, nonché per l' eventuale smaltimento del farmaco sperimentale come previsto dall'art. 4.6 del Contratto.
- Interim financial phases (if the patients do not complete the trial procedure	- Fasi economiche intermedie (nel caso in cui i pazienti non completino l'iter sperimentale)

Double Blind phase	**Visit**	**Cost per visit – in EUR (OH 16 % included)**
Screening		926.26
Cycle 1 (14 days)	Visit 1	1,040.64
	Visit 2	550,42
Cycle 2	Visit 3	1,096.78
Cycle 3	Visit 4	1,139.70
Cycle 4	Visit 5	1,117.66
Cycle 5	Visit 6	1,139.70
End of Treatment / Early discontinuation	Visit 7	854.34
Follow-Up Period	Visit 8	833.46
	Visit 9	833.46

	Visit 10	889.14
	Visit 11	843.90
	Visit 12	821.28
	Visit 13	607.84
	Visit 14	607.84
Long Term Follow-Up	Visit 15	452.40
	Visit 16	452.40
	Visit 17	452.40
	Visit 18	452.40
	Visit 19	452.40
End of Study	Visit 20	608.42
Total		**16,172.84**
Unscheduled Visit		371.20

Standard Item per Patient	**Selected cost in EUR (OH 16 % included)**
Informed Consent	70.76
Inclusion/Exclusion Criteria	53.36
Initial Physical Exam: Includes Demographics, Medical History Vital Signs, Height, and Weight	138.04
Complete Physical Exam: Includes Vital Signs, Height, and Weight	89.32
Targeted Physical Exam: Includes Vital	96.28

Signs, Height (when required per SOA), and Weight	
Concomitant Medications	17.40
Vital Sings: Weight	143.84
ECG	89.32
Central Labs to include: Hematology, Serum Biochemistry	27.84
Pregnancy Test (Serum at Eligibility, Urine at all other timepoints) assumed at 50%	24.36
Phone Call for At Home Pregnancy Tests Days 210 and 240 assumed at 50%	20.88
Central Labs to include: Emactuzumab ADA, PK Sampling	27.84
Central Lab - Shipping and Handling	15.08
Tumor Evaluation (Assessments)	20.88
Training and Dispense of eDiary (NRS), Check subject access	42,92
Review and Collection of E-Diary (NRS)	33.64
PROMIS-PF TGCT Scale	23.20
SF-12 v2	26.68
Goniometry (Range of Motion)	45.24
PGI of Change and Severity	24.36
EQ-5D-5L	16.24
Health Economics	24.36

IMP Infusion	226.20
Adverse Event Evaluation	22.04
Physician's Fees without Exam Costs	272.60
Study Coordinator Fee Per Visit	59.16
Pharmacy Dispense per Visit (Complex)	52.20

Open Label phase (Treatment Course 1)	**Visit**	**Cost per visit – in EUR (OH 16% included)**
Eligibility		483.72
Cycle 1 (14 days)	Visit 1	1,043.42
	Visit 2	550,42
Cycle 2	Visit 3	1,096.78
Cycle 3	Visit 4	1,139.70
Cycle 4	Visit 5	1,117.66
Cycle 5	Visit 6	1,139.70
End of Treatment / Early discontinuation	Visit 7	854.34
Follow-Up Period	Visit 8	833.46
	Visit 9	833.46
	Visit 10	889.14
	Visit 11	843.90
	Visit 12	821.28
	Visit 13	607.84
	Visit 14	607.84

Long Term Follow-Up	Visit 15	452.40
	Visit 16	452.40
	Visit 17	452.40
	Visit 18	452.40
End of Study	Visit 19	608.42
Total		**15,280.68**
Unscheduled Visit		371.20

Standard Item per Patient	**Selected cost in EUR (OH 16% included)**
Inclusion/Exclusion Criteria	53.36
Complete Physical Exam: Includes Vital Signs, Height, and Weight	77.00
Targeted Physical Exam: Includes Vital Signs, Height (when required per SOA), and Weight	96.28
Vital Signs: Weight	143.84
Concomitant Medications	17.40
ECG	89.32
Central Labs to include: Hematology, Serum Biochemistry	27.84
Pregnancy Test (Serum at Eligibility, Urine at all other timepoints) assumed at 50%	24.36

Phone Call for At Home Pregnancy Tests Days 210 and 240 assumed at 50%	20.88
Central Labs to include: Emactuzumab ADA, PK Sampling	27.84
Central Lab - Shipping and Handling	15.08
Tumor Evaluation (Assessments)	20.88
Training and Dispense of eDiary (NRS), Check subject access	42.92
Review and Collection of E-Diary (NRS)	33.64
PROMIS-PF TGCT Scale	23.20
SF-12 v2	26.68
Goniometry (Range of Motion)	45.24
PGI of Change and Severity	24.36
EQ-5D-5L	16.24
Health Economics	24.36
IMP Infusion	226.20
Adverse Event Evaluation	22.04
Physician's Fees without Exam Costs	272.60
Study Coordinator Fee Per Visit	59.16
Pharmacy Dispense per Visit (Complex)	52.20

Open Label phase (Treatment Course 2)	**Visit**	**Cost per visit – in EUR (OH 16% included)**
Eligibility		483.72
Cycle 1 (14 days)	Visit 1	1,043.42
	Visit 2	550.42
Cycle 2	Visit 3	1,096.78
Cycle 3	Visit 4	1,139.70
Cycle 4	Visit 5	1,117.66
Cycle 5	Visit 6	1,139.70
End of Treatment / Early discontinuation	Visit 7	854.34
Follow-Up Period	Visit 8	833.46
	Visit 9	833.46
	Visit 10	889.14
	Visit 11	843.90
	Visit 12	821.28
	Visit 13	607.84
	Visit 14	607.84
Long Term Follow-Up	Visit 15	452.40
	Visit 16	452.40
	Visit 17	452.40
End of Study	Visit 18	608.42
Total		**14,828.28**
Unscheduled Visit		371.20

Standard Item per Patient	**Selected cost in EUR (OH 16% included)**
Inclusion/Exclusion Criteria	53.36
Complete Physical Exam: Includes Vital Signs, Height, and Weight	77.00
Targeted Physical Exam: Includes Vital Signs, Height (when required per SOA), and Weight	96.28
Vital Signs: Weight	143.84
Concomitant Medications	17.40
ECG	89.32
Central Labs to include: Hematology, Serum Biochemistry	27.84
Pregnancy Test (Serum at Eligibility, Urine at all other timepoints) assumed at 50%	24.36
Phone Call for At Home Pregnancy Tests Days 210 and 240 assumed at 50%	20.88
Central Labs to include: Emactuzumab ADA, PK Sampling	27.84
Central Lab - Shipping and Handling	15.08
Tumor Evaluation (Assessments)	20.88
Training and Dispense of eDiary (NRS),	42.92

Check subject access	
Review and Collection of E-Diary (NRS)	33.64
PROMIS-PF TGCT Scale	23.20
SF-12 v2	26.68
Goniometry (Range of Motion)	45.24
PGI of Change and Severity	24.36
EQ-5D-5L	16.24
Health Economics	24.36
IMP Infusion	226.20
Adverse Event Evaluation	22.04
Physician's Fees without Exam Costs	272.60
Study Coordinator Fee Per Visit	59.16
Pharmacy Dispense per Visit (Complex)	52.20

Parte 2 - Costi aggiuntivi per esami strumentali e/o di laboratorio da effettuarsi sulla base del Tariffario dell'Ente (o in difetto sulla base del nomenclatore tariffario della Regione dove è situato il Centro di sperimentazione) vigente al momento dell'erogazione delle rispettive prestazioni.	**Part 2 - Additional costs for diagnostic tests and/or lab tests to be carried out according to the Tariff of the Institution (or if there is no such tariff, based on the tariff nomenclature of the Trial Site Region) that is applicable at the time of providing the respective services.**

Conditional Activities – Paid upon EDC Entry	**Selected cost in EUR (OH 16% included)**

Full Eligibility Visit (if last visit was >14 days prior to Eligibility Visit)	299.86
Screen Failure	926.26
Local Lab - Urinalysis, if clinically indicated	29.00
Re-Consent	41.76
Targeted Physical Exam	96.28
Vital Signs including Height and Weight	143.84
Dermatological Assessment	46.40
ECG	89.32
Central Labs to include: Including Hematology, Serum Biochemistry including shipping and handling	42.92
Central Labs to Include: ADA	27.84
Pregnancy Test	24.36
Health Economics	24.36
Goniometry (Range of Motion)	45.24
Subject Interview	48.72

Invoiceables	**Selected cost in EUR (OH 16 % included)**
Tanner Stage	17.40
MRI	1,880.36
SAE	22.04
Tumour Evaluation (Assessments)	20.88

Site's Administrative costs (in EUR)		
Admin start-up fee	One-time flat fee, payable at start-up	1.500,00

Pharmacy Set-up fee	One-time fee paid against invoice	625,00
Storage fee	One-time fee paid at close out visit (COV)	899,00

Parte 3 - Indennità per i pazienti/accompagnatori coinvolti nello studio clinico:	**Part 3 - Allowance for patients/carers involved in the clinical trial:**
Si fa rinvio al modello "Rimborso spese per i soggetti partecipanti alla sperimentazione clinica", incluso nel dossier della domanda ai sensi del Regolamento (UE) n. 536/2014, da intendersi richiamato nel presente Contratto come sua parte integrante e sostanziale.	Reference is made to the model "Expenses Reimbursement for subjects who participate in the clinical trial", included in the application dossier pursuant to (EU) Regulation no. 536/2014, to be understood as cited in this Agreement as an integral and substantial part thereof.
Nome e indirizzo del Beneficiario: il pagamento delle somme dovute secondo il presente Emendamento1, saranno pagate all' Ente di seguito indicato	**Payee Name and Address: Payment of the sums due under this Amendment1 will be made payable to the Institution below.**

Codice Protocollo / Protocol code:	SNX-301-020
Numero Centro / Site ID:	3404
Nome dello sperimentatore principale / Principal investigator Name:	Dott./Dr. Bruno Vincenzi
Beneficiario / Payee:	Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma
Indirizzo del Beneficiario / Payee's	Via Alvaro del Portillo, 200, Roma, 00128

address:	
Contatti Ufficio Contabilità del Beneficiario (indirizzo email & numero telefono) / Payee's AP/Payment Contact details (email address & phone number):	a.orasanu@policlinicocampus.it CIO@policlinicocampus.it 0622541-9076
Numero di Partita IVA del Beneficiario da fornire anche se fuori campo IVA / Payee's VAT ID Number – to be provided even if taxes are not applicable:	16328971003
Modello di fatturatione / Invoiocing Model (SIU):	L'Ente emette autonomamente le fatture / Institution to submit own invoices
Metodo di Pagamento / Payment method:	bonifico bancario / Bank transfer (SWIFT/WIRE)
Paga all'ordine di (nome del titolare del conto) / Pay to the order of (account holder's name):	Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico
Nome della Banca / Bank name:	Intesa San Paolo S.p.A:
Città ove la banca ha sede / Bank city:	Roma (Via Zucchelli 16 – 00187)
IBAN (deve essere lungo 27 caratteri) / (Must be 27 characters long):	IT 95 H 03069 05000 100000019915
Codice banca (SWIFT/BIC) Deve essere lungo 8 o 11 caratteri (senza	BCITITMM

cifre nei primi 6) / Bank code (SWIFT/BIC) Must be 8 or 11 characters long (with no digits in first 6):	
Codice banca (ABI-CAB) Deve contenere da 5 a 11 caratteri / Bank code (ABI-CAB) Must be 5 - 11 characters long:	03069 – 05000

LIQUIDAZIONE E FATTURE	**LIQUIDATION AND INVOICES**
- Il compenso deve essere liquidato entro 45 giorni dalla ricezione della fattura.	- The payment must be made within 45 days from receipt of the invoice.
- La fattura deve essere emessa con cadenza prevista *trimestrale* secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore. **Si prega di inoltrare la fatture, in originale, corretta e dettagliata, i seguenti riferimenti:** Synox Therapeutics, Inc. Le fatture devono essere indirizzate a: 25 North Wall Quay, Dublin 1, D01 H104, Ireland Le fatture devono essere inviate per il pagamento	- The invoice must be issued at the required intervals *quarterly* based on the amounts accruing during the reference period and the specific request for invoice by the Sponsor. **Please send original, correct and itemized invoices to the following:** Synox Therapeutics, Inc. Invoices should be addressed to: 25 North Wall Quay, Dublin 1, D01 H104, Ireland Invoices should be sent for payment to:

a: PPD Investigator Services LLC per e-mail a CRGInvestigatorPayments@thermofisher.com, o via posta a 929 North Front Street, Wilmington, NC 28401, USA Le fatture inviate tramite qualsiasi altro canale diverso da quelli sopra indicati possono comportare un ritardo nel pagamento	PPD Investigator Services LLC by email at CRGInvestigatorPayments@thermofisher.com, or via mail at 929 North Front Street, Wilmington, NC 28401, USA Invoices submitted via any other route than as outlined above may result in a delay in payment
Arruolamento: l'Ente riconosce che si tratta di uno studio progettato per valutare un determinato numero di soggetti. L'Ente dovrà fare tutto il possibile per arruolare, come previsto dall'accordo. Quando l'iscrizione del numero target di soggetti per l'intero studio è completo, all'Ente verrà notificato ed indicato a non continuare ad arruolare soggetti.	**Enrollment**: Institution acknowledges that this is a Study designed to evaluate a set number of subjects. Institution will be expected to apply best efforts for enrollment as provided for under the Agreement. When enrollment of the target number of subjects for the entire Study lis complete, Institution will be notified and instructed not to continue enrolling subjects.
Costo per soggetto: L'Ente sarà remunerato per paziente completato e valutabile come definito di seguito in base alle tariffe stabilite nel budget. I pagamenti saranno effettuati su base trimestrale in euro e si baseranno sulle visite completate inserite nell'oggetto moduli di segnalazione elettronica (eCRFs) e sulla ricezione di fatture corrette e dettagliate. Un paziente completo e	**Cost Per Subject**: Institution will be paid per completed and evaluable subject as defined below based on the rates set forth in the Budget. Payments will be made on a quarterly basis in Euros and will be based on completed visits entered in the subject electronic case report forms (eCRFs) and receipt of correct and itemized invoice. A complete and evaluable patient is

valutabile è definito come segue: (i) tutte le procedure devono essere eseguite secondo il protocollo e le linee guida ICH GCP, (ii) un paziente sarà incluso solo secondo i criteri di inclusione/ esclusione, e (iii) tutti i dati sono documentati con precisione, e completezza. Nel caso in cui un paziente non completi tutte le visite come specificato nel Protocollo, la CRO è obbligata solo a effettuare il pagamento per tale paziente su una base pro-rated, visita completata, e eCRF.	defined as follows: (i) all procedures must be performed according to the protocol and ICH GCP guidelines, (ii) a patient will only be included according to the inclusion/exclusion criteria, and (iii) all data are documented accurately, completely. In the event that a patient does not complete all visits as specified in the Protocol, CRO shall only be obligated to make payment for such patient on a pro-rated, completed visit, and eCRF basis.
Start up Fee di studio: Il pagamento una tantum non rimborsabile della fee stabilita nel budget per le attività di avvio dello studio sarà dovuta a favore dell'Ente al momento della firma del Contratto.	**Study Start-up Fee**: A one-time non-refundable payment of the rate set forth in the budget for Study start-up activities will be payable to the Institution upon signature of the Agreement.
Screen Failures: Ai fini del presente Contratto, per screen failure si intende qualsiasi soggetto che inizialmente appaia soddisfare i criteri per il pre-screening, firmi il modulo di consenso informato, completi in tutto o in parte il prescreening e/o visita di screening, ma non sia randomizzato nello studio. L'Ente sarà pagato per un (1) Screen Failure (come definito di seguito) per ogni uno (1) soggetto (i) che è/ sono iscritti fino ad un massimo di tre (3) screen failures pagato. All'Ente verrà	**Screen Failures**: For purposes of this Agreement, a Screen Failure shall mean any subject, who initially appears to meet the criteria for pre-screening, signs the informed consent form, completes some or all of the pre-screening and/or screening visit but does not randomize into the Study. The Institution will be paid for one (1) Screen Failure (as defined below) for every one (1) subject(s) who is/are enrolled up to a maximum of three (3) screen failures paid. Institution will be reimbursed

rimborsa ta una tariffa forfettaria in conformità con il tasso di visite di screening stabilito nel Costo per Subject del Budget sulla base dei dati inseriti in eCRF e della ricezione di una fattura indiscussa e dettagliata.	a flat rate in accordance with the Screening Visit rate set forth in the Cost per Subject Budget based on data entered in eCRF's and receipt of undisputed and itemized invoice.
Visite non programmate: Una visita non programmata significa una visita che non è espressamente prevista nel Protocollo, ma è altrimenti richiesta per lo Studio. L'Ente riceverà un pagamento forfettario per visita non programmata pari alla tariffa stabilita nella tabella "standard items" per paziente in base ai dati inseriti in eCRF e previa ricezione di CRO della fattura indiscussa e dettagliata. L'Ente sarà rimborsato per procedura secondo le tariffe stabilite nella tabella del budget relativa alle "conditional procedures" sulla base dei dati inseriti nella CDE ed alla ricezione da parte della CRO di una fattura indiscussa e dettagliata. L'Ente sarà rimborsato per procedura in base alle tariffe stabilite nella tabella del budget "Invoicebales" previo ricevimento da parte di CRO di una fattura indiscussa e dettagliata.	**Unscheduled Visits**: An Unscheduled Visit means a subject visit which is not expressly set forth in the Protocol but is otherwise required for the Study. Institution will receive a flat rate payment per unscheduled visit at the rate set forth in the standard items per patient grid based on data entered in eCRF's and CRO's receipt of undisputed and itemized invoice. Institution will be reimbursed on a per procedure basis in accordance with the rates set forth in Conditional Budget grid based on data entered in the EDC and CRO's receipt of undisputed and itemized invoice. Institution will be reimbursed on a per procedure basis in accordance with the rates set forth in the Invoiceable Budget grid upon CRO's receipt of undisputed and itemized invoice. In the event a medically necessary procedure is

Nel caso in cui una procedura medicalmente necessaria non sia inclusa nel budget, l'Ente deve ricevere l'approvazione scritta preliminare prima che la procedura venga eseguita. L'importo della remunerazione per una procedura non inclusa nel budget sarà approvato al momento in cui l'approvazione scritta sia resa disponibile. Il pagamento sarà effettuato previo ricevimento da CROdi indiscussa e dettagliata fattura.	not included in the Budget, Institution must receive prior written approval before procedure is performed. Amount of compensation for a procedure not included in Budget will be approved at the time written approval is provided. Payment will be made upon CRO's receipt of undisputed and itemized invoice.
Pagamento finale: Il pagamento finale sarà dovuto al termine della visita di chiusura e al ricevimento di quanto segue: (i) tutta la documentazione di studio, (ii) la contabilità di tutti i farmaci di studio inutilizzati, (iii) tutti i eCRFs/ query completati e corretti e (iv) eventuali richieste di chiarimenti da parte di CROo del Promotore riguardanti i dati o i record di studio. L'Ente avrà trenta (30) giorni dal ricevimento del pagamento finale per contestare eventuali discrepanze di pagamento durante il corso dello studio.	**Final Payment**: The final payment will be payable upon completion of the close-out visit and upon receipt of the following: (i) all Study documentation, (ii) the count of all unused Study Drug, (iii) all completed and correct eCRFs/queries and (iv) any clarification requests made by CROor Sponsor regarding Study data or records. Institution will have thirty (30) days from the receipt of final payment to dispute any payment discrepancies during the course of the Study.

NOTA INTEGRATIVA N. 1	**SUPPLEMENTARY NOTE NO. 1**
Gentile Direttrice Generale **Dott.ssa Maria Grazia Furnari** **Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo** **Via del Vespro 129, Palermo**	Dear General Manager **Dr Maria Grazia Furnari** **Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" Palermo** **Via del Vespro 129, Palermo**
Oggetto: Nota integrativa n. 1 per integrazioni di procedure relativa al Contratto per la sperimentazione clinica dal titolo: "Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di fase III per valutare la sicurezza e l'efficacia di emactuzumab rispetto al placebo in soggetti con tumore tenosinoviale a cellule giganti" codice SNX-301-020 - EUCT n 2023-510422-32-00 **PI Prof. Giuseppe Badalamenti**	**Subject: Supplementary Note No. 1 for the addition of procedures regarding the Agreement for the clinical trial entitled: "A Phase III, Multicentre, Randomised, Double-Blind Study to Assess the Safety and Efficacy of Emactuzumab vs. Placebo in Subjects with Tenosynovial Giant Cell tumour" code SNX-301-020 - EUCT No. 2023-510422-32-00** **PI Prof. Giuseppe Badalamenti**
Gentile Direttore Generale,	Dear General Manager,
in relazione al Contratto sottoscritto digitalmente in data 12 Settembre 2024 tra PPD Global Limited LLC, 929 North Front Street, Wilmington, NC 28401, USA, e PPD Global Limited, Granta Park Abington, Cambridge CB21 6GQ, Regno Unito, P.IVA GB 443 087847 (CRO), in nome proprio e per conto di SynOx Therapeutics Ltd., con sede legale in Dublino, 25 North Wall Quay, Dublino 1, D01, H104, Irlanda (Promotore) e Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo (Ente), con sede legale in	in connection with the Agreement digitally signed on 12 September 2024 between PPD Global Limited LLC, 929 North Front Street, Wilmington, NC 28401, USA, and PPD Global Limited, Granta Park Abington, Cambridge CB21 6GQ, United Kingdom, VAT No. GB 443 087847 (CRO), in its own name and on behalf of SynOx Therapeutics Ltd, with registered office in Dublin, 25 North Wall Quay, Dublino 1, D01, H104, Ireland (Sponsor) and Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" Palermo (Entity), with

Palermo, Via del Vespro 129, Codice Fiscale e Partita IVA n. 05841790826, si rende necessario integrare il Contratto al fine di introdurre alcune prestazioni diagnostico-strumentali per il corretto svolgimento della Sperimentazione clinica in argomento riportate in grassetto nelle seguenti tabelle:	registered office in Palermo, Via del Vespro 129, Tax Code and VAT No. 05841790826, it is necessary to make some additions to the Agreement in order to introduce some diagnostic-instrumental services for the successful conduct of the above Clinical Trial; these services are shown in bold in the following tables:

Visita/Esame	**Costo Unitario (in €)**
Ematologia e Biochimica	138,00
Esame delle urine	20,00
Troponina	25,00
CPK-MB	10,00
Visita cardiologica	175,00
Visita dermatologica	175,00
ENA	100,00
ENA	60,00
Esami ematologici	12,00
Lupus AB test ANA	20,00
Lupus AB test ENA	60,00
Visita oftalmologica	120,00
Visita reumatologica	180,00

Visit/Activity	**Amount per item (in €)**
Hematology + Chemistry	138,00
Urinalysis	20,00
Troponine	25,00
CPK-MB	10,00
CARDIOLOGIST VISIT	175,00
DERMATOLOGIST VISIT	175,00
ENA (myositis profile)	100,00
ENA (scleroderma profile)	60,00
Hematology	12,00
Lupus AB test ANA	20,00
Lupus AB test ENA	60,00
Ophthalmology Visit	120,00
Rheumatological Visit	180,00

Ove le Parti abbiano dato esecuzione ad attività disciplinate dalla presente Nota integrativa n**.** 1 in data precedente a quella dell'ultima sottoscrizione della medesima le prestazioni eseguite *medio tempore* dovranno considerarsi regolamentate dalle previsioni contenute nella presente Nota integrativa n. 1.	If the Parties have performed activities governed by this Supplementary Note No. 1 on a date prior to the date of the last signature on this document, the services performed in the interim shall be deemed to be governed by the provisions contained in this Supplementary Note No. 1.
Ad eccezione di quanto indicato nella presente Nota integrativa n. 1, tutte le previsioni contenute nel Contratto, non modificate dalla presente Nota integrativa n. 1, rimangono valide, vincolanti ed invariate.	Except as indicated in this Supplementary Note No. 1, all provisions contained in the Agreement that are not modified by this Supplementary Note No. 1, remain valid, binding and unchanged.
La presente Nota integrativa n. 1 viene sottoscritta con firma digitale ai sensi della normativa vigente.	This Supplementary Note No. 1 is signed by digital signature in accordance with current legislation.
Le spese di bollo sono a carico del Promotore. L'imposta di Bollo pari ad € 16,00 per complessive 1 marche da bollo, viene assolta in modo virtuale dalla CRO: Autorizzazione N. 28877/2015 del 5 febbraio 2015 Agenzia delle Entrate – Ufficio Territoriale Milano 2	Duty Stamps, shall be payable by the Sponsor. Duty Stamps equal to € 16,00 for a total of 1 stamp duty is virtually paid by CRO. Authorization N. 28877/2015 dated 5 February 2015 by the Tax Agency – Ufficio Territoriale Milano 2.
In caso di difformità tra la versione in lingua inglese e quella in lingua italiana della presente Nota Integrativa N1, la versione in italiano prevarrà.	In the event of any discrepancy between the English and Italian versions of this Supplementary Note 1, the Italian version shall prevail.
Distinti saluti	Kind regards

PPD Global Limited executing this Supplementary Note No.1 for and on behalf of SPONSOR, under a limited agency agreement between SPONSOR and PPD Global Limited and its affiliated, dated 19 April 2024

PPD Global Limited che sottoscrive la presente Nota Integrativa n.1 in nome e per conto del Promotore, in virtù di un limited agency agreement tra il Promotore e PPD Global Limited e le sue affiliate del 19 Aprile 2024

Firma digitale / Digital Signature:

Nome / Name: Dott.ssa/Dr. Simona Bertola Zanetto

Titolo / Title: Il Procuratore / The Attorney

Per l'Ente/For the Institution

Firma digitale / Digital Signature:

Nome / Name: Dott.ssa /Dr. Maria Grazia Furnari

Titolo / Title: Direttore Generale/General Manager

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

PUBBLICAZIONE ALBO ONLINE

Pubblicazione. .

Atto:

Atto N°:

Registrato il:

Oggetto:

È pubblicato in forma integrale sull'Albo online del sito policlinico.pa.it
dal al