



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

- 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. 710 del 27/06/2024 di sottoscrizione della Convenzione economica tra l'AOUP e per essa l'UOC di Ematologia e la Società Italfarmaco S.p.A che autorizza l'avvio della Sperimentazione clinica su medicinali dal titolo: "Studio di fase 3, randomizzato, in aperto, multicentrico per valutare l'efficacia e la sicurezza di GIVnostat rispetto all'idrossiurea IN pazienti affetti da Policitemia Vera JAK2V617F positiva



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

ad alto rischio: la SPERIMENTAZIONE GIV-IN PV." Protocollo: DSC-08-2357-32 - EU CT 2022-502276-23-00 Sperimentatore: Dott. Marco Santoro.

DATO ATTO che in data 23/04/2025 il Promotore ha ricevuto il Provvedimento AIFA che autorizza l'emendamento SM-2 44810 al Protocollo di Studio il quale comporta la modifica dell'Allegato A – Budget;

VISTO l'Emendamento 1 sottoscritto e allegato come parte sostanziale e integrante, alla Convenzione tra l'AOUP e per essa l'UOC di Ematologia e la Società Italfarmaco S.p.A., per effettuare la Sperimentazione Clinica su medicinali Protocollo: DSC-08-2357-32;

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

DELIBERA

Di prendere atto dell' Emendamento 1, sottoscritto e allegato quale parte integrante e sostanziale alla Convenzione tra l'AOUP Paolo Giaccone e per essa l'UOC di Ematologia e la Società Italfarmaco S.p.A che autorizza l'avvio della Sperimentazione clinica su medicinali dal titolo: "Studio di fase 3, randomizzato, in aperto, multicentrico per valutare l'efficacia e la sicurezza di GIVnostat rispetto all'idrossiurea IN pazienti affetti da Policitemia Vera JAK2V617F positiva ad alto rischio: la SPERIMENTAZIONE GIV-IN PV." Protocollo: DSC-08-2357-32 - EU CT 2022-502276-23-00 Sperimentatore: Dott. Marco Santoro;

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. 362 dell' 04/04/2025.

EMENDAMENTO 1	AMENDMENT 1
AL CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI	TO AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS
Il presente Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica su medicinali (“ Emendamento 1 ”) efficace a decorre dalla data di apposizione dell’ultima firma (“ Data di Decorrenza ”), da e tra:	This Amendment 1 to Agreement for the conduct of the clinical trial on medicinal products (“ Amendment 1 ”) effective on the date of the last signature (“ Effective Date ”), by and between:
Italfarmaco S.p.A con sede legale in Viale Fulvio Testi 330, 20126 Milano (MI), Italia, codice fiscal e e P.IVA numero IT00737420158 (“ Promotore ”) come rappresentata da PPD Global Limited , con sede lagale presso Granta Park, Great Abington Cambridge CB21 6GQ, UK, P.IVA no. 443-087-847 ad agire in nome e per conto del Promotore e rappresentata da Dr. Alessandra De Donatis (d’ora in avanti	Italfarmaco S.p.A headquartered in Viale Fulvio Testi 330, 20126 Milan (MI), Italy, tax code and VAT no IT00737420158 (“ Sponsor ”) as represented by PPD Global Limited , headquartered in Granta Park, Great Abington Cambridge CB21 6GQ, UK, VAT no. 443-087-847 to act for in the name and on behalf of the Sponsor and represented by its Attorney, Dr. Alessandra De Donatis (hereinafter the

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello Sperimentatore principale_Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_(MC)_(25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro_Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_(MC)_(25Nov2025) Template version May 2022	Page 1 of 26 / Pagina 1 di 26
--	--	-------------------------------

“CRO” o “PPD”), in virtù di giusta delega accordata in data 19 Settembre 2023.	“CRO” or “PPD”), by virtue of the power of attorney granted on 19 September 2023.
e	and
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico “PAOLO GIACCONE” di Palermo (d'ora innanzi denominato/a “Ente”), con sede legale in Palermo, Via del Vespro 129, C.F. e P. IVA n. 05841790826, in persona del Legale Rappresentante, Dott.ssa Maria Grazia Furnari, munito di idonei poteri di firma del presente atto	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico “PAOLO GIACCONE” di Palermo (hereinafter the “Entity”), headquartered in Palermo, Via del Vespro 129, tax code and VAT no. 05841790826, represented by its Legal Representative, Dr. Maria Grazia Furnari, who is granted with the powers to sign this Agreement
Il Promotore e l’Ente di seguito indicati individualmente come “ Parte ” e collettivamente come “ Parti ”	Sponsor and Entity hereinafter individually referred to as “ Party ” and collectively as “ Parties ”
costituirà un emendamento a tale Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica su medicinali (“ Contratto ”) tra il Promotore e l’Ente datato 27 giugno 2024 “ Data di Decorrenza del Contratto ” per la sperimentazione clinica intitolata: “ Studio di fase 3, randomizzato, in aperto, multicentrico per valutare	shall be an amendment to that certain Agreement for the conduct of the clinical trial on medicinal products (“ Agreement ”) between Sponsor and Entity dated 27 June 2024 (“ Agreement Effective Date ”) for the clinical trial entitled: “ Randomized, open-label, multicenter phase 3 study to assess the efficacy and safety of

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello Sperimentatore principale_Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_ (MC)_ (25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro_Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_(MC)_ (25Nov2025) Template version May 2022	Page 2 of 26 / Pagina 2 di 26
--	---	-------------------------------

l'efficacia e la sicurezza di GIVinostat rispetto all'idrossiurea IN pazienti affetti da Policitemia Vera JAK2V617F positiva ad alto rischio: la SPERIMENTAZIONE GIV-IN PV" ("Sperimentazione") relativo al Protocollo numero DSC/08/2357/32 ("Protocollo"), condotto sotto la direzione del Dott. Marco Santoro, in qualità di Responsabile scientifico della Sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito "Sperimentatore principale"), nella U.O.C. Ematologia (di seguito "Centro di sperimentazione");	GIVinostat versus hydroxyurea IN JAK2V617F-positive high-risk Polycythemia Vera patients: the GIV-IN PV TRIAL" ("Trial") relating to protocol number DSC/08/2357/32 ("Protocol") being conducted under the direction of Dr. Marco Santoro, as the Scientific Director of the Trial covered by this Agreement (hereinafter the "Principal Investigator"), at the U.O.C. Ematologia [Haematology Unit] (hereinafter the "Trial Site");
PREMESSE	WITNESSETH
PREMESSO CHE, il Promotore e l'Ente hanno stipulato il Contratto ai sensi del quale l'Ente e lo Sperimentatore principale forniscono determinati servizi correlati alla Sperimentazione al Promotore; e	WHEREAS, Sponsor and Entity have entered into the Agreement pursuant to which Entity and Principal Investigator provide certain Trial services to Sponsor; and
PREMESSO CHE, di comune accordo, le Parti desiderano emendare i termini del Contratto nei modi indicati nel presente Emendamento 1.	WHEREAS, upon mutual agreement, the Parties desire to amend the terms of the Agreement as set forth in this Amendment 1.

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello Sperimentatore principale_Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_ (MC)_ (25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro _Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_(MC)_ (25Nov2025) Template version May 2022	Page 3 of 26 / Pagina 3 di 26
--	--	--

TUTTO CIÒ PREMESSO, a fronte della controprestazione ivi prevista, e con l'intenzione di essere giuridicamente vincolate, le Parti convengono quanto segue:	NOW, THEREFORE, for the valuable consideration contained herein, and intending to be legally bound, the Parties agree as follows:
1. Facendo seguito alla versione 7.0 del Protocollo, datata 19 novembre 2024 l'Allegato A - Budget 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 7.0 del Protocollo avranno efficacia a decorrere dall'approvazione dell'Autorità Competente, 24 Aprile 2025 ("Data di Decorrenza del Budget"). I costi revisionati sono applicabili solo alle analisi/procedure effettive, eseguite dopo la Data di Decorrenza del Budget. Le Parti convengono, inoltre, che tutti i servizi prestati ai sensi del Contratto prima della Data di Decorrenza del Budget e tutti i pagamenti relativi alle visite e alle procedure eseguite ai sensi della versione	1. Further to Protocol Version 7.0 dated 19 November 2024, Annex A - Budget of the Agreement shall be deleted in its entirety and replaced with the revised Annex A - Budget attached hereto and incorporated by reference herein. Payments under this Protocol Version 7.0 shall be effective upon Competent Authority approval, 24 April 2025 ("Budget Effective Date"). Revised costs are only applicable to actual tests/procedures performed after the Budget Effective Date. The Parties further agree that all services performed under the Agreement prior to the Budget Effective Date and all payments relating to visits and procedures performed under previous Protocol Version no. 6 shall follow the former Annex A.

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello Sperimentatore principale_Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_(MC)_(25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro_Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_(MC)_(25Nov2025) Template version May 2022	Page 4 of 26 / Pagina 4 di 26
--	--	--------------------------------------

precedente del Protocollo n. 6 dovranno seguire il precedente Allegato A.	
2. A partire dalla Data di Decorrenza del Budget, il comma 6.1 dell'Art. 6 – “Corrispettivo” deve essere sostituito come segue: 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 a: • € 12.589,48 + IVA (<i>se applicabile</i>) per la Fase principale di Trattamento + • € 5.318,60 + IVA (<i>se applicabile</i>) per la Fase di Estensione per paziente come meglio dettagliato nel Budget qui allegato.	2. Effective as of Budget Effective Date, the sub-article 6.1 of the Article 6 “Remuneration” needs to be changed as follows: 6.1 The remuneration agreed, assessed in advanced by the Entity, for each eligible, assessable patient whose Trial treatment has been completed according to the Protocol and for whom the related CRF/eCRF has been duly compiled, including all the costs incurred by the Entity in execution of this Trial and the costs to cover all the related activities, is: • € 12.589,48+ VAT (<i>if applicable</i>) for the Core Treatment Phase • € 5.318,60 + VAT (<i>if applicable</i>) for the Extension Phase per patient as specified in more detail in the Budget attached hereto.
3. A partire dalla Data di Decorrenza del Budget, il comma 6.7 dell'Art. 6. –	3. Effective as of Budget Effective Date, the sub-article 6.7 of the Article 6.

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello Sperimentatore principale_Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_ (MC)_ (25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro_Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_(MC)_ (25Nov2025) Template version May 2022	Page 5 of 26 / Pagina 5 di 26
---	---	-------------------------------------

“Corrispettivo” deve essere sostituito come segue:	“Remuneration” needs to be changed as follows:
6.7 Il Promotore comunica i dati necessari per l’emissione della fattura elettronica:	6.7 The Sponsor shall provide the data necessary for the issuance of the e-invoice:
Le fatture dovranno essere intestate a:	Invoices should be addressed to:
DENOMINAZIONE SOCIALE COMPANY NAME: Italfarmaco S.p.A.	
INDIRIZZO ADDRESS: Viale Fulvio Testi, 330 - 20126 Milano (MI) - Italia Milan (MI) - Italy	
CODICE DESTINATARIO ADDRESSEE CODE: X46AXNR	
C.F. Tax ID: IT00737420158	
P. IVA VAT: IT00737420158	
Tutte le fatture dovranno essere inviate al seguente indirizzo email: CRGInvestigatorPayments@thermofisher.com/ All invoices should be sent to the following email address: CRGInvestigatorPayments@thermofisher.com	
4. A partire dalla Data di Decorrenza del Contratto, il costo per la raccolta ripetuta del campione ematologico e la sua spedizione al Laboratorio centrale è	4. Effective as of Agreement Effective Date, the cost for the collection of the repeat hematology sample and its shipment

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello Sperimentatore principale_Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_ (MC)_ (25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro_Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_(MC)_ (25Nov2025) Template version May 2022	Page 6 of 26 / Pagina 6 di 26
--	---	-------------------------------

elencato nel Budget come attività fatturabile. (Laboratori centrali: Campione di sangue per ematologia, chimica del sangue, sierologia, campioni di sangue JAK2 raccolti prima della dose allo screening e alla Visita 14 a 6 ore dalla dose, Campioni di sangue per l'analisi delle mutazioni somatiche (facoltativo, uso futuro) e spedizione e gestione dei laboratori centrali: per ematologia, chimica del sangue, sierologia, campione di urina allo screening, campioni di sangue JAK2, campioni di sangue per l'analisi delle mutazioni somatiche (facoltativo, uso futuro) e campioni di sangue PK.	to the Central Lab is listed in the Budget as an invoiceable activities. (Central labs: Blood sample for Hematology, Blood Chemistry, Serology, JAK2 blood samples collected at pre-dose at screening and Visit 14 at 6 hours -post dose, Blood samples for somatic mutation analysis (optional, Future use) and Central Lab shipping and handling: for Hematology, Blood Chemistry, Serology, Urine sample at screening, JAK2 blood samples, Blood samples for somatic mutation analysis (optional, Future use) and PK Blood Samples.
5. Dalla Data di Decorrenza, il presente Emendamento 1 diverrà parte del Contratto e vi sarà incorporato per riferimento.	5. As of the Effective Date, this Amendment 1 shall be made a part of the Agreement and shall be incorporated by reference therein.

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello Sperimentatore principale_Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_ (MC)_ (25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro_Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_(MC)_ (25Nov2025) Template version May 2022	Page 7 of 26 / Pagina 7 di 26
--	---	---

6. Tutti gli altri termini e condizioni del Contratto rimarranno in pieno vigore ed efficacia. In caso di eventuali conflitti tra i termini del Contratto e il presente Emendamento 1, prevarranno i termini del presente Emendamento 1.	6. All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect. In the event of any conflict between the terms of the Agreement and this Amendment 1, the terms of this Amendment 1 shall govern and control.
7. Tutti i termini in maiuscolo utilizzati, ma qui non altrimenti definiti, avranno i significati ad essi attribuiti nel Contratto.	7. All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to them in the Agreement.
8. Il presente Emendamento 1 viene sottoscritto dalle Parti 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	8. This Amendment 1 is signed digitally in accordance with applicable regulations. All 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 by the applicable regulations.

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello Sperimentatore principale Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_ (MC)_ (25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_ (MC)_ (25Nov2025) Template version May 2022	Page 8 of 26 / Pagina 8 di 26
--	--	-------------------------------

essere versate, nel rispetto della normativa applicabile. <i>Le spese di bollo sono a carico del Promotore.</i> <i>L'imposta di Bollo pari ad € 112,00 per complessive 7 marche da bollo* viene assolta in modo virtuale dalla CRO:</i> <i>Autorizzazione N. 153499/2016 del 18 ottobre 2016 Agenzia delle Entrate – Ufficio Territoriale Milano 2.</i>	<i>Stamp duty shall be payable by the Sponsor.</i> <i>Duty Stamps equal to € 112,00 for a total of 7 stamp duty is virtually paid by CRO.</i> <i>Authorization N. 153499/2016 dated 18 October 2016 by the Tax Agency – Ufficio Territoriale Milano 2.</i>
<i>La rimanente parte di questa pagina è stata intenzionalmente lasciata in bianco, Allegato A e pagina delle firme a seguire.</i>	<i>Remainder of this page is intentionally left blank, Annex A and signature page to follow.</i>

IN FEDE DI CIÒ, le Parti hanno stipulato il presente Emendamento 1 con efficacia dalla Data di Decorrenza.	IN WITNESS WHEREOF, the undersigned have executed this Amendment 1 as of the Effective Date.
PPD Global Limited, sottoscrive il presente Emendamento 1 in nome e per conto del Promotore tramite un limited agency agreement tra il Promotore e PPD Development L.P. del 19/04/2021 / PPD Global Limited, executing this Amendment 1 for and on behalf of SPONSOR under a limited agency agreement between SPONSOR and PPD Development L.P. dated 19/04/2021 Il Procuratore The Attorney Dott. Dr. Alessandra De Donatis <i>(firmato digitalmente digitally signed)</i>	
Per l'Ente For the Entity Name / Nome: Dott.ssa/ Dr. Maria Grazia Furnariù Title / Titolo: Il Legale Rappresentante o suo delegato/The Legal Representative or their delegate <i>(firmato digitalmente digitally signed)</i>	

Allegato A - Budget	Annex A - Budget
all'Emendamento n. 1	to the Amendment no. 1
<u>ONERI E COMPENSI</u>	<u>COSTS AND PAYMENTS</u>

Pagamenti: il pagamento deve essere effettuato a favore di:	Payments: Payment should be made to the following:
Beneficiario/Payee Nome del beneficiario/Payee Name: AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" Indirizzo del beneficiario/Payee Address: Palermo, Via del Vespro 129 Informazioni bancarie e coordinate bancarie secondo il caso/ Bank Information and Routing number as applicable: BANCA NAZIONALE DEL LAVORO S.P.A., VIA ROMA N. 297 C/C n./account no.: 218030 CIN: P CAB:04600 ABI: 01005 IBAN: IT86P0100504600000000218030 SWIFT: BNLIITRR Codice Fiscale/P. IVA - Tax ID Number/Vat no.: 05841790826	
L'Ente può chiedere di aggiornare i dati del beneficiario qui indicati nel corso dell'Sperimentazione. In tal caso, le parti convengono che non sarà necessario un emendamento del presente Contratto, purché l'Ente comunichi per iscritto a PPD i dati aggiornati del beneficiario. Inoltre, le parti convengono che PPD non si assume alcuna responsabilità per eventuali errori nei dati del beneficiario forniti dall'Ente.	Entity may request to revise the payee details provided herein during the course of the Trial. In such cases, the parties agree that no amendment to this Agreement shall be required provided that Entity provides written notification to PPD with the revised payee details. The parties further agree that PPD assumes no liability for incorrect payee details provided by Entity.
Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente coinvolto nello studio	Part 1 - Fixed costs and payment per patient included in the study

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello Sperimentatore principale Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_ (MC)_ (25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_(MC)_(25Nov2025) Template version May 2022	Page 11 of 26 / Pagina 11 di 26
--	--	---------------------------------

- Arruolamento: l'Ente prende atto che questa Sperimentazione si propone di valutare un determinato numero di soggetti. L'Ente dovrà fare del suo meglio nell'arruolamento, così come disposto dal Contratto. Al termine dell'arruolamento del numero target di soggetti per l'intera Sperimentazione, l'Ente sarà informato e avvisato di non continuare ad arruolare soggetti.	- Enrollment: Entity acknowledges that this is a Trial designed to evaluate a set number of subjects. Entity 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 Trial is complete, Entity will be notified and instructed not to continue enrolling subjects.
Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:	Include, by way of example, the following items:
- Fornitura del/i Medicinale/i Sperimentale/i e/o di ogni altro materiale in sperimentazione o necessario allo svolgimento della stessa affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. (kit diagnostici, dispositivi medici, ecc.).	- Supply of the Trial Drug(s) and/or of any other materials under trial or required for the trial provided that there are no extra costs for the Italian National Health Service (diagnostics kits, medical devices, etc.).
- Compenso lordo a paziente coinvolto nello studio: • €12.589,48 + IVA (se applicabile) per la Fase principale di Trattamento • € 5.318,60 + IVA (se applicabile) per la Fase di Estensione	- Gross payment per patient included in the study: • €12.589,48 + VAT (if applicable) for the Core Treatment Phase • € 5.318,60+ VAT (if applicable) for the Extension Phase
- Costo per soggetto: l'Ente sarà rimborsato in conformità al budget specificato di seguito, meno una ritenuta del dieci per cento (10%). Se non diversamente specificato, la ritenuta si applicherà solo al Costo per soggetto. I pagamenti saranno effettuati su base trimestrale in euro e si baseranno sui dati inseriti nelle schede raccolta dati elettroniche	- Cost per Subject: Entity will be reimbursed in accordance of the budget below, less ten percent (10%) withholding. Withholding will apply only to the Cost per Subject unless otherwise specified. Payments will be made on a quarterly basis in Euros and will be based on data entered in subject electronic case report forms (eCRF's).

(electronic Case Report Form, [eCRF]) del soggetto.	
- Mancati superamenti dello screening: l'Ente sarà pagato per tre (3) mancati superamenti dello screening (secondo la definizione riportata di seguito) per ciascun (1) soggetto randomizzato. L'Ente riceverà un rimborso in base alla procedura in conformità alle tariffe stabilite nel budget per un massimo di cinque (5) mancati superamenti dello screening. L'Ente contatterà il Promotore o PPD per l'autorizzazione prima di continuare lo screening in esubero rispetto al numero di soggetti consentiti. Ai fini del presente Contratto, per mancato superamento dello screening si intende qualsiasi soggetto che inizialmente sembri soddisfare i criteri di screening preliminare, firmi il modulo di consenso informato, completi la visita di screening/basale, ma non venga randomizzato nella Sperimentazione. Il pagamento per i mancati superamenti dello screening verrà liquidato all'Ente dietro ricezione di fatture corrette e dettagliate.	- Screen Failures: The Entity will be paid for three (3) Screen Failure (as defined below) for every one (1) subjects who are randomized. Entity will be reimbursed as per procedure basis in accordance with the rates set forth in the Budget for a maximum of 5 (Five) screen failures. The Entity shall contact Sponsor or PPD for authorization prior to continuing screening in excess of the number of Subjects allowed. 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, performs screening/baseline visit procedures but does not randomize into the Trial. Payment for Screen Failures will be payable to Entity based upon the receipt of correct and itemized invoices.
- Re-screening: l'Ente sarà pagato per un massimo di un (1) nuovo re-screening per soggetto idoneo, e il rimborso avverrà in base alla singola procedura in conformità al budget riportato di seguito, meno una ritenuta del dieci per cento (10%). Il pagamento per i re-screening sarà effettuato all'Ente previa ricezione di fatture corrette e dettagliate. I soggetti riceveranno inoltre un nuovo numero di soggetto.	- Re-Screening: The Entity will be paid a maximum of one (1) Re-screening per eligible subject, this will be reimbursed on a per procedure basis in accordance of the budget below, less ten percent (10%) withholding. Payment for resccreens will be payable to Entity based upon the receipt of correct and itemized invoices. Subjects will also receive a new subject number.

- Spese di avvio dello studio: un pagamento una tantum non rimborsabile sulla base delle tariffe stabilite nel budget per le attività di avvio dello studio sarà corrisposto all'Ente dopo la conferma dell'approvazione da parte del Comitato Etico Territoriale (CET), della piena esecuzione del Contratto e del completamento di qualsiasi requisito preliminare allo studio mirato all'attivazione del centro, come specificato dal Promotore o da PPD.	- Study Start-up Fee: A one-time non-refundable payment at the rate set forth in the budget for Study start-up activities will be payable to the Entity upon confirmation of CET approval, full execution of the Agreement, and completion of any pre-Study requirements aimed to the site activation as specified by Sponsor or PPD.
- Conservazione e archiviazione dei documenti: un corrispettivo una tantum per la conservazione e l'archiviazione dei documenti comprensivo delle spese generali verrà pagato all'Ente sulla base delle tariffe stabilite nel budget ai fini della conformità con il presente Contratto. L'Ente riceverà tale corrispettivo al completamento della Sperimentazione presso il centro e alla ricezione di una fattura corretta e dettagliata da parte di PPD.	- Record Storage and Archiving: a one-time record storage and archiving fee at the rate set forth in the budget inclusive of overhead will be paid to the Entity for purposes of compliance with this Agreement. Entity will be paid this fee upon completion of the Trial at the site and receipt of correct and itemized invoice by PPD.
- Spese di allestimento della farmacia: un pagamento una tantum non rimborsabile in conformità con la tariffa stabilita nel budget (escluse le spese generali) per le attività di allestimento della farmacia sarà pagato all'Ente al momento della conferma dell'approvazione del Comitato Etico Territoriale (CET), della piena esecuzione del Contratto e del completamento di eventuali requisiti pre-Studio finalizzati all'attivazione del centro come specificato dal Promotore o da PPD.	- Pharmacy Set-up Fee: A one-time non-refundable payment in accordance with the rate set forth in the budget (exclusive of overhead) for pharmacy start-up activities will be payable to the Entity upon confirmation of CET approval, full execution of the Agreement, and completion of any pre-Study requirements aimed to the site activation as specified by Sponsor or PPD.

- Spesa per assegnazione IWRS: L'Ente riceverà un rimborso per l'assegnazione dell'IWRS, sulla base della tariffa stabilita nel budget. Il pagamento per l'assegnazione dell'IWRS sarà pagato solo se effettuata dalla Farmacia, previa ricezione da parte di PPD di una fattura corretta e dettagliata.	- IWRS Assignment Fee: Entity will be reimbursed a IWRS assignment fee, at the rate set forth in the budget. Payment for IWRS assignment will be paid only if carried out by the Pharmacy, upon PPD's receipt of correct and itemized invoice.
- Spesa per SIV (al centro): L'Ente riceverà un rimborso per la SIV (in loco), sulla base della tariffa stabilita nel budget. Il pagamento per la SIV (in loco) sarà pagato solo se effettuata, previa ricezione da parte di PPD di una fattura corretta e dettagliata.	- Fee for SIV (onsite): Entity will be reimbursed a fee for SIV (onsite), at the rate set forth in the budget. Payment for SIV (onsite) will be paid only if carried out, upon PPD's receipt of correct and itemized invoice.
- Spesa per la visita di chiusura della Farmacia (in loco): L'Ente riceverà un rimborso una tantum per la visita di chiusura della Farmacia (in loco), sulla base della tariffa stabilita nel budget. Il pagamento per la visita di chiusura della Farmacia (in loco) sarà pagato solo se effettuata, previa ricezione da parte di PPD di una fattura corretta e dettagliata.	- Pharmacy Close-Out Visit Fee (onsite): Entity will be reimbursed a one-time fee for Pharmacy Close-Out Visit, on site closing, at the rate set forth in the budget. Payment for Pharmacy close-out visit will be paid at the close of the study upon PPD's receipt of correct and itemized invoice.
- Spesa per la visita di chiusura della Farmacia (da remoto): L'Ente riceverà un rimborso una tantum per la visita di chiusura della Farmacia (da remoto), sulla base della tariffa stabilita nel budget. Il pagamento per la visita di chiusura della Farmacia (da remoto) sarà pagato solo se effettuata, previa ricezione da parte di PPD di una fattura corretta e dettagliata.	- Pharmacy Close-Out Visit Fee (remote): Entity will be reimbursed a one-time fee for Pharmacy Close-Out Visit, remote closing, at the rate set forth in the budget. Payment for close-out activities will be paid at the close of the study upon PPD's receipt of correct and itemized invoice.
- Spesa per visita di monitoraggio: L'Ente riceverà un rimborso per ogni visita di monitoraggio, sulla base della tariffa stabilita nel budget. Il pagamento per la visita di	- Monitoring Visit Fee: Entity will be reimbursed a fee for each Monitoring Visit, at the rate set forth in the budget. Payment for Monitoring Visit will be paid only if carried

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello Sperimentatore principale_Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_ (MC)_ (25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro_Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_(MC)_ (25Nov2025) Template version May 2022	Page 15 of 26 / Pagina 15 di 26
--	---	--

monitoraggio sarà pagato solo se effettuata, previa ricezione da parte di PPD di una fattura corretta e dettagliata.	out, upon PPD's receipt of correct and itemized invoice.
- Spesa per visita di monitoraggio da remoto: L'Ente riceverà un rimborso per ogni visita di monitoraggio da remoto, sulla base della tariffa stabilita nel budget. Il pagamento per la visita di monitoraggio da remoto sarà pagato solo se effettuata, previa ricezione da parte di PPD di una fattura corretta e dettagliata.	- Remote Monitoring Visit Fee: Entity will be reimbursed a fee for each Remote Monitoring Visit, at the rate set forth in the budget. Payment for Remote Monitoring Visit will be paid only if carried out, upon PPD's receipt of correct and itemized invoice.
- Spesa per fornitura/consegna del farmaco sperimentale: L'Ente riceverà un rimborso per ogni fornitura/consegna del farmaco sperimentale, sulla base della tariffa stabilita nel budget. Il pagamento per la fornitura/consegna del farmaco sperimentale sarà pagato solo se effettuata, previa ricezione da parte di PPD di una fattura corretta e dettagliata.	- Fee for IP Supply/shipment: Entity will be reimbursed a fee for each IP supply/shipment, at the rate set forth in the budget. Payment for IP supply/shipment will be paid only if carried out, upon PPD's receipt of correct and itemized invoice.
- Spesa per Preparazione della spedizione di reso del farmaco sperimentale: L'Ente riceverà un rimborso per ogni preparazione della spedizione di reso del farmaco sperimentale, sulla base della tariffa stabilita nel budget. Il pagamento per la preparazione della spedizione di reso del farmaco sperimentale sarà pagato solo se effettuata, previa ricezione da parte di PPD di una fattura corretta e dettagliata.	- Fee for Return IP shipment preparation: Entity will be reimbursed a fee for each Return IP shipment preparation, at the rate set forth in the budget. Payment for Return IP shipment preparation will be paid only if carried out, upon PPD's receipt of correct and itemized invoice.
- Visite non programmate: per Visita non programmata si intende una visita del soggetto non espressamente prevista dal Protocollo, che sia comunque necessaria ai fini della	- Unscheduled Visits: An Unscheduled Visit means a subject visit which is not expressly set forth in the Protocol but is otherwise required for the Trial. Unscheduled Visits will be reimbursed on a per procedure basis in

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello Sperimentatore principale_Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_ (MC)_ (25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro_Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_(MC)_ (25Nov2025) Template version May 2022	Page 16 of 26 / Pagina 16 di 26
---	---	---------------------------------------

Sperimentazione. Le Visite non programmate saranno rimborsate per singola procedura conformemente alle tariffe indicate nel Budget. Nel caso in cui una procedura clinicamente necessaria non sia inclusa nel Budget, l'Ente dovrà ricevere una previa approvazione scritta prima della sua esecuzione. L'importo del compenso per una procedura non inclusa nel Budget sarà approvato al momento dell'approvazione scritta. Il pagamento per le visite non programmate sarà effettuato all'Ente previa ricezione di fatture corrette e dettagliate.	accordance with the rates set forth in Budget. In the event a medically necessary procedure is not included in the Budget, Entity 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 for USV will be payable to Entity based upon the receipt of correct and itemized invoices.
- Standard di cura: i presupposti dello Standard di cura (<i>Standard of Care</i>, [SOC]) includono tutti i trattamenti, le procedure o gli esami necessari dal punto di vista medico che sarebbero eseguiti anche nel caso in cui il soggetto non partecipasse alla Sperimentazione. I trattamenti, le procedure o gli esami identificati come SOC nell'ambito del budget devono essere a carico di un beneficiario terzo.	- Standard of Care: Standard of Care (SOC) assumptions include any medically necessary treatments, procedures or tests that would be expected to be performed even if the subject were not participating in the Trial. Treatments, procedures or tests identified within the budget as SOC are to be paid by third party payee.
- Rimborso del farmaco in Sperimentazione: il Promotore non rimborserà alcuna terapia concomitante utilizzata durante la Sperimentazione. Tuttavia, se non coperto dallo standard di cura, il Promotore, a sua ragionevole discrezione, direttamente o tramite PPD, potrebbe rimborsare gli istituti per l'acquisto di farmaci specifici per la Sperimentazione (ad esempio aspirina a basso dosaggio (da 75 mg/giorno a 150 mg/giorno), o qualsiasi altro agente antitrombotico profilattico (incluso l'anticoagulante orale) come da pratica clinica	- Trial medication reimbursement: The Sponsor will not reimburse any concomitant medication used during the Trial. However, if not covered under standard of care, the Sponsor, at its reasonable discretion, directly or through PPD, may reimburse institutions for procuring specific medications for the Trial (i.e. low-dose aspirin (75 mg/day to 150 mg/day) or any other prophylactic antithrombotic agents (including oral anticoagulant) as per standard clinical practice). The Entity shall obtain written approval from PPD or Sponsor prior to any purchase of the above mentioned medications. Payments will be made upon

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello Sperimentatore principale_Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_ (MC)_ (25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro _Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_(MC)_ (25Nov2025) Template version May 2022	Page 17 of 26 / Pagina 17 di 26
--	--	--

standard). L'Ente dovrà ottenere l'approvazione scritta di PPD o del Promotore prima di qualsiasi acquisto dei farmaci sopra menzionati. I pagamenti verranno effettuati dietro ricezione di fatture non contestate e della documentazione di supporto.	receipt of undisputed invoices and supporting documentation.
- Laboratorio Centrale- prelievo e spedizione: l'Ente sarà rimborsato per il prelievo di un campione di sangue e la sua spedizione al laboratorio centrale in base alle tariffe stabilite nel Budget. - I pagamenti saranno effettuati al ricevimento di fatture non contestate.	- Central Laboratory -Blood sampling and Shipping: the Entity shall be reimbursed for blood sampling and shipping to the central Laboratory in accordance with the rates set forth in Budget. - Payments will be made upon receipt of detailed and undisputed invoices.
- Tutti i costi rimborsabili relativi alla Sperimentazione, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nello studio, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN (gli esami di laboratorio verranno effettuati presso un unico laboratorio centralizzato esterno, a carico del Promotore).	- All the reimbursable costs of the Trial, including those covered by the contribution per patient involved, shall not lead to any extra costs payable by the Italian National Health Service (the lab tests will be done at a centralized external laboratory, at the expense of the Sponsor).

Parte 2 - Indennità per i pazienti/accompagnatori coinvolti nello studio clinico: (se applicabile)	Part 2 - Allowance for patients/carers involved in the clinical trial: (if applicable)
Si fa rinvio al modello "Rimborso e Indennità per i partecipanti alla sperimentazione", 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 "Reimbursement and Allowance for trial participants", 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.
Rimborso delle spese di viaggio dei soggetti:	Subject Travel Reimbursement:

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello Sperimentatore principale_Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_ (MC)_ (25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro _Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_(MC)_ (25Nov2025) Template version May 2022	Page 18 of 26 / Pagina 18 di 26
--	--	---

Nel caso in cui il rimborso delle spese di viaggio del paziente sia gestito dall'Ente alle tariffe stabilite nel Budget per paziente randomizzato secondo il Protocollo, la visita programmata definita sarà pagata all'Ente per il rimborso del paziente dietro ricezione della fattura e della documentazione di supporto.	In the event that patient travel reimbursement will be managed by the Entity at the rates set forth in the Budget per randomized patient per Protocol, defined scheduled visit will be paid to Entity for patient reimbursement upon receipt of invoice and supporting documentation.
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.	- 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.
- Fatture: si prega di inviare le fatture in originale, corrette e dettagliate a:	- Invoices: Please send original, correct and itemized invoices to the following:
PPD Investigator Services LLC. Le fatture dovranno essere intestate a: Italfarmaco S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milano, Italia Telefono: +39 02 6443 1 Le fatture dovranno riportare la Partita IVA Italfarmaco: IT00737420158 Le fatture per il pagamento devono essere inviate a: PPD Investigator Services LLC tramite e-mail all'indirizzo CRGInvestigatorPayments@thermofisher.com omo per posta a	PPD Investigator Services LLC Invoices should be addressed to: Italfarmaco S.p.A. Viale Fulvio Testi, 330 20126 Milan, Italy Telephone: +39 02 6443 1 Invoices should quote Italfarmaco's VAT number: IT00737420158
DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello Sperimentatore principale_Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_ (MC)_ (25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro_Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_(MC)_ (25Nov2025) Template version May 2022
	Page 26 / 19 di 19

929 North Front Street, Wilmington, NC 28401, USA	Invoices should be sent for payment to: PPD Investigator Services LLC by email at CRGInvestigatorPayments@thermofisher.com, or via mail at 929 North Front Street, Wilmington, NC 28401, USA
Fatture: per garantire il rimborso del lavoro svolto, tutte le fatture relative ai pagamenti della Sperimentazione, come indicate nel budget e nel calendario dei pagamenti, dovranno essere inviate a PPD entro 90 giorni dalla data in cui sono state effettuate le spese rimborsabili. Le fatture presentate per il pagamento devono essere corrette e includere, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, i seguenti dati:	- Invoices: All invoices for Trial payments, as outlined in the budget and payment schedule, should be submitted to PPD within 90 days following the occurrence of the applicable expense to ensure reimbursement for work performed. Invoices submitted for payment must be correct and include but not limited to:
- Numero di protocollo	- Protocol Number
- Nome dell'Ente	- Entity Name
- Nome dello Sperimentatore principale	- PI Name
- Numero di fattura del centro (se applicabile)	- Site Invoice Number (if applicable)
- Particolari dettagliati dei costi in base al trimestre di riferimento	- Itemized detail of costs based on quarter performed
- Data di presentazione della fattura	- Date of Invoice submission
Pagamento finale: il pagamento finale, comprensivo della ritenuta del dieci per cento (10%), sarà versato al termine della visita di fine studio e alla ricezione di quanto segue: (i) tutta la documentazione della Sperimentazione, (ii) la contabilità del farmaco in Sperimentazione non utilizzato, (iii) tutte le eCRF compilate e corrette ed eventuali quesiti,	Final Payment: The final payment to include the ten percent (10%) will be payable upon completion of the close-out visit and upon receipt of the following: (i) all Trial documentation, (ii) the accountability of all unused Trial Drug, (iii) all completed and correct eCRFs/queries, (iv) completion of database lock and (v) any clarification requests made by PPD or Sponsor

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello Sperimentatore principale _Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_ (MC)_ (25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro _Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_ (MC)_ (25Nov2025) Template version May 2022	Page 20 of 26 / Pagina 20 di 26
---	---	--

(iv) il completamento della chiusura del database ed (v) eventuali richieste di chiarimenti formulate da PPD o dal Promotore riguardanti i dati o i documenti della Sperimentazione. Le fatture finali devono essere inviate a PPD entro 60 giorni dalla visita di fine Sperimentazione da parte dell'Ente. Le fatture ricevute dopo tale data non potranno essere rimborsate. Il pagamento finale verrà elaborato dopo l'avvenuta riconciliazione finale e comprenderà la ritenuta e/o gli eventuali pagamenti in sospeso all'Ente. Se il centro non ha pagamenti in sospeso, non dovranno essere effettuati pagamenti aggiuntivi.	regarding Trial data or records. Final invoices must be submitted to PPD within 60 days of Entity's Trial close-out visit. Invoices received after this time may not be reimbursed. Final payment will be processed after final reconciliation is performed and will include withholding and/or any outstanding payment to Entity. If site has no outstanding payment no additional payments shall be made.
<i>Non saranno prese in considerazione altre richieste di finanziamento senza il previo consenso scritto del Promotore o di PPD.</i>	<i>No other additional funding requests will be considered without the prior written consent of Sponsor or PPD.</i>

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello Sperimentatore principale_Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_(MC)_(25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro _Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_(MC)_(25Nov2025) Template version May 2022	Page 21 of 26 / Pagina 21 di 26
--	---	--

Trial Information

Trial Name: DSC/08/2357/32
 Project: Italfarmaco/ Core Treatment Phase
 Phase: Phase III
 Indication: 238-4, Neoplasm of Uncertain Behavior of Other and Unspecified Sites and Tissues; Polycythemia Vera
 Title: Randomized, open-label, multicenter phase 3 study to assess the efficacy and safety of GIVinostat versus hydroxyurea
 IN JAK2V617F-positive high-risk Polycythemia Vera patients: the GIV-IN PV TRIAL

Protocol Version: 7

Budget Information

Standard
 Total Cost per Patient: 12.589,48

Location: Italy
 Overhead Percent: 16,00%
 Currency: Euros

PI:
 Institution:
 Date:

Standard Items per Patient

Study Phase					Screening	Core Treatment Phase																
						Part 1								Part 2								
Visit number					1	2-Randomization	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	EOT	1-16 FU	
Time (weeks)					-6 to -1	Day 1	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	48	NA	52	
Visit Window (Days)					-42 to -1	N/A	+/- 3						+/- 3						+/- 7			
Name	OH?	Total Quantity	Selected Cost	Including OH (If applicable)																	Total	
Informed consent process	Y	1,00	58,00	67,28	58,00																58,00	
Inclusion/Exclusion Criteria	Y	1,00	37,00	42,92	37,00																37,00	
Randomization by IRT system	Y	1,00	25,00	29,00		25,00															25,00	
Initial Visit - Demography, Medical history and current medical condition, PV treatment history, PV non-drug therapies history, Vital signs, Physical examination (including spleen palpation)	Y	1,00	191,00	221,56	191,00																191,00	
Central labs: Blood sample for Hematology, Blood Chemistry, Serology,JAK2 blood samples collected at pre-dose at screening and Visit 14 at 6 hours -post dose Blood samples for somatic mutation analysis (optional, Future use)	Y	17,00	63,00	73,08	63,00		63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	126,00	63,00	63,00	63,00	1.071,00
Central labs: Urine Sample on Screening Day	Y	1,00	63,00	73,08	63,00																63,00	
Central Lab shipping and handling: for Hematology, Blood Chemistry, Serology, Urine sample at screening, JAK2 blood samples, Blood samples for somatic mutation analysis (optional, Future use) and PK Blood Samples.	Y	16,00	6,00	6,96	6,00		6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	96,00
Local lab: Urine Sample (dip sticks testing)	Y	15,00	7,00	8,12			7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	105,00
ECG Evaluation	Y	16,00	29,00	33,64	29,00		29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	464,00
Follow Up Visit - Vital signs, Physical examination (including Spleen palpation)	Y	15,00	102,00	118,32			102,00	102,00	102,00	102,00	102,00	102,00	102,00	102,00	102,00	102,00	102,00	102,00	102,00	102,00	102,00	1.530,00
ECOG Performance Status	Y	16,00	18,00	20,88	18,00		18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	288,00
QoI Assessment (MPN-SAF + BFI)	Y	16,00	26,00	30,16	26,00		26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	416,00
Review Concomitant Medications/Non-drug Therapies (e.g., phlebotomies and transfusions)	Y	17,00	19,00	22,04	19,00		19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	323,00
AE recording	Y	17,00	17,00	19,72	17,00		17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	289,00
Drug accountability	Y	12,00	17,00	19,72		17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00					204,00
Per Patient Activity Totals:					527,00	78,00	304,00	304,00	304,00	304,00	304,00	304,00	304,00	304,00	304,00	304,00	304,00	350,00	287,00	287,00	287,00	5.160,00

DSC/08/2357/32 _Italia PI Santoro dello
 Sperimentatore principale_Emendamento 1 al
 Contratto per la conduzione della sperimentazione
 clinica sui medicinali
 Approvato per la firma_ (MC)_ (25 Novembre 2025)

Versione modello maggio 2022

DSC/08/2357/32 _Italy PI Santoro_Amendment 1 to
 AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE
 CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS
 Approved for Signature_(MC)_ (25Nov2025)

Template version May 2022

Page 22 of
 26 / Pagina
 22 di 26

Patient Cost For Standard Items

[illegible]

Standard Items per Patient

[illegible]**Invoiceable**[illegible]

DSC/08/2357/32_Italia_PI Santoro dello
Sperimentatore principale_Emendamento 1 al
Contratto per la conduzione della sperimentazione
clinica sui medicinali
Approvato per la firma (MC) (25 Novembre 2025)

Versione modello maggio 2022

DSC/08/2357/32 Italy PI Santoro Amendment 1 to
AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE
CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS
Approved for Signature (MC) (25Nov2025)

Template version May 2022

Site Level Other Direct Costs

Name	OH?	Total Quantity	Selected Cost	Selected Cost including OH (If applicable)
Archiving/Document storage/per site (one time)	N	1,00	1.500,00	1.500,00
Pharmacy set-up fee (One Time)	Y	1,00	500,00	580,00
Site Start-up Costs (One Time)	N	1,00	2.000,00	2.000,00
SIV(onsite)	Y	1,00	150,00	174,00
Pharmacy Close-out visit (Onsite)	Y	1,00	150,00	174,00
Pharmacy Close-out visit (Remote)	Y	1,00	210,00	243,60
Fee for IP shipment/supply (cost for each shipment)	Y	according to activity	50,00	58,00
Monitoring visit (cost for each)	Y	according to activity	100,00	116,00
Remote Monitoring visit (cost for each)	Y	according to activity	130,00	150,80
Fee for IP return shipment preparation (IMPs or thermostat containers) (cost for each shipment)	Y	according to activity	50,00	58,00
Reconsent for Sponsor initiated Protocol Amendments	N	1,00	45,00	45,00
Annual Data management fee	N	1,00	1.000	1.000

Finalized Template Date 05-09-2023/AMD date 10-Jan-2025

PATIENT REIMBURSEMENT AMOUNTS	OH	Total Quantity	Selected Cost
Patient / Caregiver- Gound Car Service: Taxi/Rideshare: UP TO	N	17	229,00
Patient / Caregiver Mileage Reimbursement :(per 160 KM) UP TO	N	17	55,00
Patient / Caregiver Parking/Tolls:per visit per day UP TO	N	17	18,00
Patient / Caregiver Meals (3meals per patient, per study) UP TO amount per meal	N	17	27,00

DSC/08/2357/32 _Italia_PI Santoro dello Sperimentatore principale_Emendamento 1 al Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica sui medicinali Approvato per la firma_(MC)_(25 Novembre 2025) Versione modello maggio 2022	DSC/08/2357/32 _Italy_PI Santoro_Amendment 1 to AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS Approved for Signature_(MC)_(25Nov2025) Template version May 2022	Page 24 of 26 / Pagina 24 di 26
--	---	---------------------------------------

Trial Information													
Trial Name: DSC/08/2357/32													
Project: Italfarmaco/Extended Treatment Phase													
Phase: PhaseIII													
Indication: 238.4, Neoplasm of Uncertain Behavior of Other and Unspecified Sites and Tissues; Polycythemia Vera													
Title: Randomized, open-label, multicenter phase 3 study to assess the efficacy and safety of GIVinostat versus hydroxyurea IN													
Protocol Version: 7													
Budget Information													
Total Cost per Patient:		Standard	5,318.60	PI:	Institution:	Location:		Italy					
				Date:		Overhead Percent:		16,00%					
						Currency:		Euros					
Standard Items per Patient													
Study Phase					Extended Treatment Phase							Total	
					Only for the first 48 weeks for patients randomized to HU in the core treatment phase			For patients randomized to givinostat in the core treatment phase and after Week 48 of the extended treatment phase for patients randomized to HU in the core treatment phase					
					Visit number	Extension Phase Visit 15	Every 4 Weeks for the first 44 weeks *	Week 48 of the extended treatment phase	Every 16 weeks *	Every Year (at the end of each year of treatment)	Extension Phase EOT		Extension Phase Follow -Up
					Time (weeks)	N/A				NA	N/A		
Visit Window (Days)					N/A	3 +-	7 +-	14+-	14+-				
Name	OH?	Total Quantity	Selected Cost	Selected Cost including OH (If applicable)								Total	
Informed consent process for extension study	Y	1,00	58,00	67,28	58,00						58,00		
Inclusion/Exclusion Criteria	Y	1,00	37,00	42,92	37,00						37,00		
Central labs: Blood sample for Hematology, Blood Chemistry, Serology, JAK2 blood samples collected at pre-dose, Blood samples for somatic mutation analysis (optional, Future use)	Y	6,00	63,00	73,08		63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	378,00		
Central Lab shipping and handling: for Hematology, Blood	Y	6,00	6,00	6,96		6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	36,00		
Local lab: Urine Sample (dip sticks testing)	Y	6,00	7,00	8,12		7,00	7,00	7,00	7,00	7,00	42,00		
ECG Evaluation	Y	6,00	29,00	33,64		29,00	29,00	29,00	29,00	29,00	174,00		
Follow Up Visit - Vital signs, Physical examination (including Spleen	Y	6,00	102,00	118,32		102,00	102,00	102,00	102,00	102,00	612,00		
ECOG Performance Status	Y	6,00	18,00	20,88		18,00	18,00	18,00	18,00	18,00	108,00		
QoL Assessment (MPN-SAF + BFI)	Y	6,00	26,00	30,16		26,00	26,00	26,00	26,00	26,00	156,00		
Review Concomitant Medications/Non-drug Therapies (e.g., phlebotomies and transfusions)	Y	6,00	19,00	22,04		19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	114,00		
AE recording	Y	6,00	17,00	19,72		17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	102,00		
Spleen Evaluation (Ultra sound)	Y	2,00	140,00	162,40	140,00			140,00			280,00		
Drug accountability	Y	5,00	17,00	19,72		17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	85,00		
Per Patient Activity Totals:					235,00	304,00	304,00	444,00	304,00	304,00	2.182,00		
Patient Cost For Standard Items													
Study Phase					Extended Treatment Phase							Total	
					Only for the first 48 weeks for patients randomized to HU in the core treatment phase			For patients randomized to givinostat in the core treatment phase and after Week 48 of the extended treatment phase for patients randomized to HU in the core treatment phase					
					Visit number	Extension Phase Visit 15	Every 4 Weeks for the first 44 weeks *	Week 48 of the extended treatment phase	Every 16 weeks *	Every Year (at the end of each year of treatment)	Extension Phase EOT		Extension Phase Follow -Up
					Time (weeks)	N/A					NA		N/A
Visit Window (Days)					N/A	3 +-	7 +-	14+-	14+-				
Name	OH?	Total Quantity	Selected Cost	Selected Cost including OH (If applicable)								Total	
Physician's Fees without Exam Costs Per Visit	Y	7,00	79,00	91,64	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00	79,00	553,00		
Study Coordinator Fee Per Visit	Y	7,40	250,00	290,00	350,00	250,00	250,00	250,00	250,00	250,00	1.850,00		
Per Patient Other Direct Cost Totals:					429,00	329,00	329,00	329,00	329,00	329,00	2.403,00		

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello
Sperimentatore principale_Emendamento 1 al
Contratto per la conduzione della sperimentazione
clinica sui medicinali
Approvato per la firma _ (MC)_ (25 Novembre 2025)

Versione modello maggio 2022

DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro_Amendment 1 to
AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE
CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS
Approved for Signature_(MC)_ (25Nov2025)

Template version May 2022

Page 25 of
26 / Pagina
25 di 26

Standard Items per Patient												
					Extended Treatment Phase							TOTAL
					Only for the first 48 weeks for patients randomized to HU in the core treatment phase		For patients randomized to givinostat in the core treatment phase and after Week 48 of the extended treatment phase for patients randomized to HU in the core treatment phase					
Extension Phase Visit 15	Every 4 Weeks for the first 44 weeks *	Week 48 of the extended treatment phase	Every 16 weeks *	Every Year (at the end of each year of treatment)	Extension Phase EOT	Extension Phase Follow -Up						
N/A					NA	N/A						
N/A	3 +-	7 +-	14+-	14+-								
Cost not charged with OH	0	0	0	0	0	0						
Costs Charged with Overhead	664,00	633,00	633,00	773,00	633,00	616,00	4.585,00					
Overhead at 16%	106,24	101,28	101,28	123,68	101,28	98,56	733,60					
Selected Cost Per Visit	770,24	734,28	734,28	896,68	734,28	714,56	5.318,60					
Invoiceable												
Study Phase					Extended Treatment Phase							Total
					Only for the first 48 weeks for patients randomized to HU in the core treatment phase		For patients randomized to givinostat in the core treatment phase and after Week 48 of the extended treatment phase for patients randomized to HU in the core treatment phase					
Visit number	Extension Phase Visit 15	Every 4 Weeks for the first 44 weeks *	Week 48 of the extended treatment phase	Every 16 weeks *	Every Year (at the end of each year of treatment)	Extension Phase EOT	Extension Phase Follow -Up					
Time (weeks)	N/A					NA	N/A					
Visit Window (Days)	N/A	3 +-	7 +-	14+-	14+-							
Name	OH?	Total Quantity	Selected Cost	Selected Cost including OH (if applicable)								
ICF for Blood samples for somatic mutation analysis (Optional, Future Use)	Y		58,00	67,28								
Spleen Evaluation w/o contrast (Radiographic) MRI	Y	3,00	1.069,00	1.240,04			1.069,00		1.069,00		3.207,00	
Spleen Evaluation w/o contrast (Radiographic) CT	Y	3,00	925,00	1.073,00			925,00		925,00		2.775,00	
BM Histology (Biopsy)(optional at EOT)	Y	1,00	393,00	455,88						393,00	393,00	
Shipping for central reading: Biopsy Sample	Y	1,00	10,00	11,60						10,00	10,00	
Shipping for central reading: of scans	Y	2,00	10,00	11,60			10,00				20,00	
Central labs: Urine Sample (if needed due to dipstick results)	Y		63,00	73,08								
Central labs: Blood sample for Hematology, Blood Chemistry, Serology, JAK2 blood samples collected at pre dose Blood samples for somatic mutation analysis (optional, Future use)	Y		63,00	73,08								
Central Lab shipping and handling: for Hematology, Blood Chemistry, Serology, Urine sample at screening, JAK2 blood samples, Blood samples for somatic mutation analysis (optional, Future use) and PK Blood Samples.	Y		6,00	6,96								
Phlebotomy - for HCT control/normalization	Y		23,00	26,68								
Pharm Dispense per visit (simple) Givinostat	Y	5,00	21,00	24,36	21,00	21,00	21,00	21,00			105,00	
Serum Pregnancy	Y		14,00	16,24								
Urine Pregnancy Test, Qualitative	Y	6,00	13,00	15,08		13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	78,00	
											6.588,00	
* Additional visits will be paid at the Every 4 Weeks for the first 44 weeks or every 16 weeks.												

DSC/08/2357/32 _Italia_ PI Santoro dello
Sperimentatore principale_Emendamento 1 al
Contratto per la conduzione della sperimentazione
clinica sui medicinali
Approvato per la firma_(MC)_(25 Novembre 2025)

Versione modello maggio 2022

DSC/08/2357/32 _Italy_ PI Santoro_Amendment 1 to
AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE
CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL PRODUCTS
Approved for Signature_(MC)_(25Nov2025)

Template version May 2022

Page 26 of
26 / Pagina
26 di 26



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**