



SECONDA MODIFICA AL CONTRATTO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA

tra

JANSSEN-CILAG SpA, con sede legale in Cologno Monzese (MI), Via Michelangelo Buonarroti 23, Cod. Fisc. 00962280590 e P. IVA 02707070963, in persona delle Dottoresse Elena Galbusera e Eva J. Runggaldier, in virtù dei poteri conferiti loro in qualità di Procuratori della Società con delibera del Consiglio di Amministrazione del 5 ottobre 2018 (di seguito "Janssen" o anche "Promotore")

e

l'Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" con sede legale in Cagliari, piazzale Ricchi n. 1, CAP 09121 Cod Fisc. e P. IVA 02315520920 in persona del Commissario Straordinario Dott. Paolo Cannas (di seguito "Azienda")

di seguito anche le "Parti"

Premesso che

- Janssen sta effettuando la Sperimentazione clinico-farmacologica dal titolo "A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma" (di seguito la "Sperimentazione"), come da Protocollo 54767414SMM3001 (di seguito il "Protocollo") presso la S.C. di Ematologia e CTMO dell'Ospedale Oncologico A. Businco sotto la responsabilità del Dott. Daniele Derudas in qualità di Sperimentatore Principale;
- le Parti hanno sottoscritto il contratto di Sperimentazione in data 03/10/2018 che è stato modificato la prima volta in data 5 febbraio 2019;
- Janssen ha sottomesso in data 15 febbraio 2019 al Comitato Etico competente l'Emendamento INT 2 al Protocollo che modifica alcuni punti del Protocollo iniziale;
- Janssen intende adeguare la parte economica del contratto a tali modifiche.

Tutto ciò premesso, tra le Parti, si conviene e si stipula di integrare/modificare le premesse del contratto di Sperimentazione come da specifica di cui sopra e modificare e sostituire l'articolo 5 (Compensi e modalità di pagamento) e l'Allegato A come di seguito indicato in grassetto:

Art. 5 – Compensi e modalità di pagamento

Per l'esecuzione della Sperimentazione di cui all'Art. 2, Janssen si impegna a versare all'Azienda la somma totale presunta di **€ 4.491,00+ IVA** per ciascun paziente valutabile nel braccio A che completi la Sperimentazione come da Protocollo e di **€ 22.528,00+ IVA** per ciascun paziente valutabile nel braccio B che completi la Sperimentazione come da Protocollo. Per il dettaglio degli importi relativi alle visite e alle procedure extra fee paziente si faccia riferimento all'ALLEGATO A.

OMISSIS

Resta convenuto che il presente rapporto intercorre, ad ogni effetto di legge, esclusivamente tra Janssen e l'Azienda e che Janssen è estranea a rapporti, corrispettivi, funzioni e competenze vigenti tra l'Azienda e il personale addetto alla ricerca, ed è sollevata espressamente da qualsiasi pretesa, ragione e azione che da tale personale dovesse essere avanzata in relazione alla Sperimentazione."

ALLEGATO A

| Braccio di Trattamento | VISITA | Importo Complessivo per paziente €+IVA | Prestazioni opzionali €+IVA | Informazioni aggiuntive |
|---------------------------|------------------------------------|--|-----------------------------------|---|
| A | Visita di Screening | 847,00 | | |
| A | Ciclo1 Giorno1 | 251,00 | | |
| A | Ciclo 4 Giorno1 | 311,00 | | |
| A | Ciclo 7 Giorno1 | 379,00 | | |
| A | Ciclo 10 Giorno1 | 251,00 | | |
| A | Ciclo 13 Giorno1 | 344,00 | | |
| A | Ciclo 16 Giorno1 | 311,00 | | |
| A | Ciclo 19 Giorno1 | 268,00 | | |
| A | Ciclo 22 Giorno1 | 251,00 | | |
| A | Ciclo 25 Giorno1 | 344,00 | | |
| A | Ciclo Aggiuntivo Giorno1 | | 268,00 | Ogni 12 settimane per i cicli successivi al 25° |
| A | Visita di fine osservazione attiva | 557,00 | | |
| A | Follow Up pre-PM ogni 12 | 209,00 | | |

| | | | | |
|---|--|----------|--|--|
| | settimane | | | |
| A | Visita di valutazione della progressione di malattia | 371,00 | | |
| A | Follow Up post-PM ogni 6 mesi | 48,00 | | |
| | Totale paziente | 4.491,00 | | |

| Braccio di Trattamento | VISITA | Importo Complessivo per paziente €+IVA | Prestazioni opzionali €+IVA | Informazioni aggiuntive |
|------------------------|---------------------|--|-----------------------------|-------------------------|
| B | Visita di Screening | 826,00 | | |
| B | Ciclo1 Giorno1 | 719,00 | | |
| B | Ciclo1 Giorno4 | 131,00 | | |
| B | Ciclo1 Giorno8 | 450,00 | | |
| B | Ciclo1 Giorno15 | 450,00 | | |
| B | Ciclo1 Giorno22 | 450,00 | | |
| B | Ciclo2 Giorno1 | 490,00 | | |
| B | Ciclo2 Giorno8 | 450,00 | | |
| B | Ciclo2 Giorno15 | 450,00 | | |
| B | Ciclo2 Giorno22 | 450,00 | | |
| B | Ciclo3 Giorno1 | 587,00 | | |
| B | Ciclo3 Giorno4 | 131,00 | | |
| B | Ciclo3 Giorno15 | 450,00 | | |
| B | Ciclo4 Giorno1 | 582,00 | | |

| | | | | |
|---|-----------------|---------------|--|--|
| B | Ciclo4 Giorno15 | 450,00 | | |
| B | Ciclo5 Giorno1 | 547,00 | | |
| B | Ciclo5 Giorno15 | 450,00 | | |
| B | Ciclo6 Giorno1 | 450,00 | | |
| B | Ciclo6 Giorno15 | 450,00 | | |
| B | Ciclo7 Giorno1 | 747,00 | | |
| B | Ciclo8 Giorno1 | 450,00 | | |
| B | Ciclo9 Giorno1 | 450,00 | | |
| B | Ciclo10 Giorno1 | 522,00 | | |
| B | Ciclo11 Giorno1 | 450,00 | | |
| B | Ciclo12 Giorno1 | 547,00 | | |
| B | Ciclo13 Giorno1 | 615,00 | | |
| B | Ciclo14 Giorno1 | 450,00 | | |
| B | Ciclo15 Giorno1 | 450,00 | | |
| B | Ciclo16 Giorno1 | 582,00 | | |
| B | Ciclo17 Giorno1 | 450,00 | | |
| B | Ciclo18 Giorno1 | 450,00 | | |
| B | Ciclo19 Giorno1 | 539,00 | | |
| B | Ciclo20 Giorno1 | 450,00 | | |
| B | Ciclo21 Giorno1 | 450,00 | | |
| B | Ciclo22 Giorno1 | 522,00 | | |
| B | Ciclo23 Giorno1 | 450,00 | | |
| B | Ciclo24 Giorno1 | 547,00 | | |



| | | | | |
|---|--|------------------|--------|--|
| B | Ciclo25 Giorno1 | -615,00 | | |
| B | Ciclo26 Giorno1 | 450,00 | | |
| B | Ciclo27 Giorno1 | 615,00 | | |
| B | Ciclo28 Giorno1 | 582,00 | | |
| B | Ciclo29 Giorno1 | 450,00 | | |
| B | Ciclo30 Giorno1 | 450,00 | | |
| B | Ciclo Aggiuntivo Giorno 1 | | 450,00 | Si applica per i cicli successivi al 31° |
| B | Visita di fine trattamento | 654,00 | | |
| B | Follow Up pre-PM ogni 12 settimane | 209,00 | | |
| B | Visita di valutazione della progressione di malattia | 371,00 | | |
| B | Follow Up post-PM ogni 6 mesi | 48,00 | | |
| | Totale paziente | 22.528,00 | | |

Inoltre, per ciascuna delle seguenti procedure o indagini che dovessero rendersi necessarie durante le visite dello studio, come richiesto da protocollo, e che riguardano entrambi i bracci di trattamento, saranno corrisposti i seguenti importi:

| Tabella per procedure extra fee paziente (per entrambi i bracci di trattamento) | €+IVA | Informazioni aggiuntive |
|---|-------|---|
| Volume espiratorio forzato (FEV1) | 67,00 | Allo screening per soggetti con BPCO nota o sospetta; può essere accettabile per lo screening se eseguito come parte della normale pratica clinica entro 35 giorni dalla randomizzazione. |
| ECG aggiuntivo | 54,00 | Il rimborso è compreso nelle visite di "Screening" e di "Fine trattamento" Quando clinicamente indicato |

8

| Tabella per procedure extra fee paziente (per entrambi i bracci di trattamento) | €+IVA | Informazioni aggiuntive |
|--|--------|--|
| Esame obiettivo | 73,00 | Il rimborso è compreso nelle visite di "Screening" e di "Fine trattamento" Quando clinicamente indicato |
| Test di gravidanza aggiuntivo | 21,00 | Quando clinicamente indicato. Il rimborso è compreso nella visita di screening |
| Esame ematologico aggiuntivo | 33,00 | Ripetuti per motivi di sicurezza o per motivi tecnici |
| Esame biochimico aggiuntivo | 52,00 | Ripetuti per motivi di sicurezza o per motivi tecnici |
| Esame del sangue completo/Farmacocinetica/ Immunogenicità aggiuntivi | 38,00 | Ripetuti per motivi di sicurezza o per motivi tecnici |
| Campione aggiuntivo per valutare la Sicurezza inviato al Laboratorio centralizzato | 38,00 | Ripetuti per motivi di sicurezza o per motivi tecnici con il campione. Ogni 12 settimane per i cicli successivi al 28° per i pazienti del braccio B (Il rimborso è incluso nei cicli 1-28, e nelle visite EOT, Pre-PD FU e PD evaluation) |
| Visita aggiuntiva | 44,00 | Il costo della visita va sommato a quello dei singoli esami ripetuti per valutazioni di sicurezza e riconosciuto se la visita viene effettuata al di fuori di quelle già previste dal protocollo |
| Visita per raccolta del campione di Farmacocinetica/Immunogenicità | 141,00 | 1. Il rimborso è compreso nelle visite riportate nella tabella soprastante. 2. Costo da riconoscere solo nella visita prevista, 8 settimane dopo l'ultima assunzione di Daratumumab. |
| Agoaspirato midollo osseo | 110,00 | 1. Allo Screening. |
| Biopsia midollo osseo | 122,00 | 2. Almeno ogni 2 anni. 3. Alla sospetta risposta clinica (CR) o sCR. 4. Alla progressione di malattia. |
| Preparazione vetrini midollo osseo | 54,00 | 1. Il rimborso è compreso nella visita di screening 2. Per soggetti che mantengono la CR o sCR per 12 mesi dopo la CR iniziale. |
| Morfologia | 217,00 | 1. Allo Screening. |

| Tabella per procedure extra fee paziente (per entrambi i bracci di trattamento) | €+IVA | Informazioni aggiuntive |
|---|---------------|--|
| Citogenetica tramite FISH | 236,00 | 2. Almeno ogni 2 anni. 3. Alla sospetta risposta clinica (CR) o sCR. 4. Alla progressione di malattia. |
| Immunoistochimica | 131,00 | |
| Immunofluorescenza | 100,00 | |
| Citometria di flusso | 151,00 | |
| Contatto telefonico di controllo | 48,00 | Per soggetti a rischio di complicanze respiratorie che hanno avuto una reazione correlata all'infusione ("IRR") e non sono stati ospedalizzati nelle 48 ore successive alla IRR. |
| Pernottamento in ospedale | 841,00 | 1. Rimborso omnicomprensivo; Non sarà rimborsato alcun costo aggiuntivo. 2. Se applicabile, per soggetti ad alto rischio, dopo l'infusione di Daratumumab, per l'osservazione nelle 48 ore successive all'infusione. 3. Costo per singola notte. |
| Interpretazione referto MRI | 159,00 | 1. Fino a 56 giorni prima della randomizzazione. 2. Ogni 12 mesi. 3. Alla progressione biochimica. 4. Opzionale alla sospetta progressione di malattia. |
| MRI Spinale | 627,00 | |
| MRI Bacino | 644,00 | |
| Interpretazione referto LD CT | 90,00 | 1. Fino a 56 giorni prima della randomizzazione. 2. Ogni 12 mesi fino alla conferma della progressione di malattia. 3. Opzionale alla progressione di malattia. |
| LD CT, tomografia computerizzata a basso dosaggio, Whole Body | 618,00 | |
| Interpretazione referto CT | 90,00 | |
| CT, tomografia computerizzata, Whole Body | 618,00 | |
| Interpretazione referto PET-CT | 156,00 | |
| PET-CT, tomografia a emissione di positroni, Whole Body | 1.867,00 | |
| Questionari paziente (PRO) | 60,00 | 1. Annualmente successivamente al ciclo 16 per i soggetti nel braccio A e annualmente successivamente al ciclo 28 per i |

| Tabella per procedure extra fee paziente (per entrambi i bracci di trattamento) | €+IVA | Informazioni aggiuntive |
|---|-------|--|
| | | soggetti nel braccio B. 2. Durante il follow up (prima della progressione di malattia (Pre-PD), annualmente fino al termine dello studio o fino alla progressione di malattia. 3. Ai mesi 3,6,12, e 18 durante i follow up successivi alla progressione di malattia. 4. Rimborso compreso nelle visite che non ricadono nei punti 1, 2 e 3. |
| Utilizzo delle risorse mediche (MRU) | 22,00 | 1. Ogni 12 settimane successivamente al ciclo 28 per i soggetti del braccio B. 2. Ai mesi 3,6,12, e 18 durante i follow up successivi alla progressione di malattia. 3. Rimborso compreso nelle visite che non ricadono nei punti 1 e 2. |
| ECOG | 18,00 | 1. Ogni 6 mesi successivamente al ciclo 25 per i soggetti del braccio B per i soggetti del braccio A. 2. Rimborso incluso in tutte le altre visite. |
| HBV DNA | 81,00 | 1. Solo per soggetti con evidenza sierologica di risolta infezione da HBV. 2. Allo screening. 3. Ogni 12 settimane (\pm 7 giorni) durante la fase di trattamento per i soggetti ARM B. 4. 8 settimane dopo l'ultima dose di daratumumab. |
| Sangue intero: Citometria TOF | 38,00 | 1. Alla sospetta risposta clinica (CR) (\pm 1 mese con valutazione della malattia). |
| Raccolta Feci per biomarker | 13,00 | 2. Il costo della prestazione è incluso in tutti gli altri time point riportati nella tabella di cui sopra. |

Tutte le altre clausole contrattuali rimangono invariate.

Il presente Addendum decorre dalla data di ultima sottoscrizione e rimarrà in vigore sino all'effettiva conclusione



della Sperimentazione presso l'Azienda.

Letto, approvato e sottoscritto.

Cologno Monzese, 16 GEN. 2020 (data)

JANSSEN-CILAG SpA

Il Procuratore

Dr.ssa Elena Galbusera

Il Procuratore

Dr.ssa Eya J. Runggaldier

Per adesione generale e presa d'atto

Cagliari 31/1/20 (data)

Il Responsabile della Sperimentazione

Dr. Daniele Derudas

Cagliari, 05 FEB. 2020 (data)

AZIENDA OSPEDALIERA G. BROTTU

Il Commissario Straordinario

Dr. Paolo Cannas

Dott. Paolo Cannas