



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

S

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