

EMENDAMENTO N° 2 AL CONTRATTO DI RICERCA PER SPERIMENTAZIONE CLINICA SU INIZIATIVA DELLO SPERIMENTATORE

tra

Fondazione IRCCS “Istituto Nazionale dei Tumori” con sede in Milano, Via Giacomo Venezian 1. Codice Fiscale 80018230153 e Partita I.V.A. 04376350155, rappresentata, per il presente atto, dal dott. Carlo Nicora, in qualità di *Direttore Generale* ivi domiciliato per la Sua carica, di seguito indicato come **“Istituzione”**,

e

MERCK SHARP & DOHME LLC. con sede in 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey, 07065 USA, rappresentata dal Dott. Marco De Giovanni, nato a Roma l'8 dicembre del 1959, in forza di mandato con rappresentanza, di seguito indicata come **“MSD”**.

(ciascuna **Parte** e congiuntamente **Parti**).

PREMESSO CHE:

- a) In data 14.12.2018 MSD e l'Istituzione hanno sottoscritto un contratto (di seguito, il “Contratto”) con cui MSD si è impegnata ad erogare un contributo a favore dell'Istituzione, intendendo quest'ultima avviare una sperimentazione su iniziativa dello Sperimentatore dal titolo *“Immunotherapy Followed By EGFR Inhibitor In Locally Advanced Or Metastatic Squamous Cell Cancer Of The Skin: Tackling Primary And Secondary Resistance”*, numero EudraCT **2017-003765-10** rif. MISP n° **#54158#** (lo “**Studio**”), concernente la sicurezza e l'efficacia del Pembrolizumab (il “**Medicinale Sperimentale**”);
- b) In data 03.03.2021 l'Istituzione ed MSD hanno sottoscritto l'Emendamento n. 1 al contratto al fine di delle modificare le tranche di pagamento a favore dell'Istituzione inizialmente previste;
- c) Lo Sperimentatore Principale, in forza di comunicazione inviata a MSD datata 14.09.2021, alla luce di una inattesa e prolungata risposta al trattamento con un altro prodotto sperimentale previsto dal Protocollo sin dalla sua origine, ha chiesto la disponibilità di MSD a riconoscere un'ulteriore quota di finanziamento, individuando una nuova milestone di pagamento;
- d) In data 27.10.2021, MSD ha approvato l'ulteriore finanziamento a favore dell'Istituzione pari a Euro 64.128,00 precisando, come già previsto da Contratto, di avere un interesse esclusivamente scientifico ai risultati dello Studio e rimanendo invece esclusa ogni finalità di lucro o collegata allo sviluppo industriale o commerciale del Medicinale;
- e) Si è reso necessario modificare altresì talune previsioni del contratto in materia di Finanziamento;
- f) l'Istituzione ha comunicato a MSD la necessità di disporre, rispetto a quanto inizialmente previsto, di altri prodotti sperimentali.
- g) Le Parti, pertanto, con il presente atto intendono integrare e modificare alcune previsioni del Contratto, sostituendo l'Allegato B “Preventivo di Spesa” e l'Allegato C “Tabella pagamenti” dell'Emendamento al Contratto n° 1;
- h) In data 01.05.2022 MSD ha cambiato ragione sociale ed indirizzo in **MERCK SHARP & DOHME LLC.** con sede in 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey, 07065 USA.

TUTTO CIÒ PREMESSO, le Parti convengono e stipulano quanto segue:

Articolo 1 – Premesse

Le Premesse sono parte integrante del presente Emendamento n. 2.

Articolo 2 –Finanziamento

2.1 Il finanziamento complessivo di cui al Contratto per lo Studio diviene pari a € **541.861,65** (Cinquecentoquarantunomilaottocentosessantuno/65).

2.2 Le Parti danno atto che alla data di sottoscrizione del presente Emendamento n. 2, MSD ha già versato l'importo di Euro **401.102,68** (Quattrocentounomilacentodue/68) e che pertanto l'importo residuo da erogare è pari a Euro **140.758,97** (Centoquarantamilasettecentocinquantotto/97).

Tale importo residuo verrà versato da MSD in due tranches, con le modalità e tempistiche di cui all'Allegato C "Tabella dei pagamenti" al presente Emendamento n. 2.

2.3 L'Allegato B "Preventivo di Spesa" al presente Emendamento n. 2 sostituisce pertanto l'Allegato B "Preventivo di Spesa" al Contratto originale.

2.4 L'Allegato C "Tabella dei pagamenti" al presente Emendamento n. 2 sostituisce pertanto l'Allegato C "Tabella dei pagamenti" all'Emendamento n. 1.

Il presente Emendamento n. 2 viene sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della Legge n. 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22.

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

Ogni altra disposizione del Contratto rimane ferma e invariata.

Milano
**FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI**

NOME **dott. Carlo Nicora**
Direttore Generale
Firma digitale

Roma
MERCK SHARP&DOHME LLC.

NOME **dott. Marco De Giovanni**
Medical Services & Quality Director
Firma digitale

Per presa visione e accettazione dei termini del Contratto e del presente Emendamento n. 2.

prof.ssa Lisa Licitra
Sperimentatore Responsabile
Firma digitale

ALLEGATO C
(Tabella dei pagamenti)

L'importo totale del finanziamento in valuta locale (Euro) è di € 541.861,65 (Euro Cinquecentoquarantunomilaottocentosessantuno/65).

Ai sensi dell'art.2 comma 3 lettera a) del DPR n. 633/72 il suddetto contributo non è assoggettato ad IVA.

Il finanziamento di cui sopra, sarà erogato in valuta locale (Euro) per l'IIS #54158 con le seguenti modalità, con emissione di regolari fatture:

- **Primo pagamento:**
€ 133.700,90 (Euro Centotrentatremilasettecento/90) alla stipula del presente contratto e ed approvazione del CE.
(Fatt. 452-C del 27-12-2018) – PPR23093
- **Secondo pagamento:**
€ 111.417,41 (Euro Centoundicimilaquattrocentodiciassette/41) all'arruolamento di 10 su 43 pazienti.
(Fatt. 209-C del 9-10-2019) – PPR25255
- **Terzo pagamento:**
€ 111.417,41 (Euro Centoundicimilaquattrocentodiciassette/41) all'arruolamento di 30 su 43 pazienti.
(Fatt. 121-C del 23-4-2020) – PPR27627
- **Quarto pagamento:**
€ 44.566,96 (Euro Quarantaquattromilacinquecentosessantasei/96) alla ricezione di uno Status Update indicante che il 100% dell'arruolamento è stato raggiunto (43 su 43 pazienti).
(Fatt. 30377/I del 25-5-2021) – PPR31693
- **Quinto pagamento:**
€ 80.160,00 (Euro Ottantamilacentosessanta/00) all'esecuzione dell'ultima visita dell'ultimo paziente (LPLV).
- **Pagamento Finale:**
€ 60.598,97 (Euro Sessantamilacinquecentonovantotto/97) al completamento dello studio indicato dalla ricezione consegna della relazione finale (CSR) a MSD.

MSD si conserva il diritto di proporzionare in ogni momento i pagamenti in base al lavoro effettuato.



Please note, this is a locked template with embedded formulas in order to execute a Fair Market Value assessment in a timely fashion. Any alterations of this locked template will cause significant delays in performing your analysis and getting a final decision for funding

Please complete the Fair Market Value (FMV) Study Budget Template in conjunction with the submission of your protocol. FMV budget assessments are only completed for full protocols, not study concepts.

If you have received the Budget worksheet electronically, please note that there are Excel formulas that automatically calculate your costs and totals. Please list each study related cost in the section you feel most appropriate.

Procedures are the activities being performed on the subject.
Other Direct Costs (ODC) are any costs that are not directly related to the procedures or activities being performed on the subject.

Trial Information					
Investigator Name:	LISA LICITRA - PAOLO BOSSI				
Length of Trial:	24 months				
Phase (I - IV):	phase II				
Indication (ICD Code):	cuSCC				
Protocol Title:	A COMPREHENSIVE APPROACH WITH IMMUNOTHERAPY FOLLOWED BY ANTIEG				

1. Enter all information related to the trial in this section (all pink cells)

2. Enter all information related to the number of sites, enrolled patients, trial location (country) and OH in this section (all pink cells).
If no OH, enter 0 (zero)

3. Select the currency type, enter the exchange rate in this section (all pink cells)
(FOREX rate should be 1 for all US Studies)

Budget Information					
Number of Sites:	3	Country:	Italy	FOREX rate:	1,10
Number of Enrolled Patients:	43	Total Cost: (USD)	595.235,50	Local Currency Type:	Euro
Overhead Percent:	0%	Local Currency Cost:	541.861,65		

Please use the calculator below if you would like to convert personnel costs into hourly rates. Use hourly rate codes in Other Direct Costs section.

Length of study in years:	2
Personnel effort % per year:	1
Personnel yearly salary:	
Fringe:	
HOURLY RATE:	\$0,00

4. Enter the procedures and additional Other Direct Costs (ODC) total quantities and selected costs. Select the appropriate code as provided. If the procedure or ODC is not listed, please enter the item under additional costs at the patient or site level (with or without overhead). Add any additional descriptions or budget justifications in Column J

PER PATIENT COSTS

Selected Per Patient Procedures (Overhead applied): 0 per patient

Code	Name	Total Quantity	Unit Cost in Local Currency (Euro)	Unit Cost in (US Dollars)	Total Cost in Local Currency (Euro)	Total Cost in (US Dollars)
*ADVE	Adverse Events Assessment			0,00	0,00	0,00
*INEX	Inclusion/Exclusion Criteria			0,00	0,00	0,00
*INCO	Informed Consent Process			0,00	0,00	0,00
RCM	Review Concomitant Medications			0,00	0,00	0,00
WTR	RECIST measurements			0,00	0,00	0,00
99205	Initial Visit w Hist, Phys & Vitals			0,00	0,00	0,00
99212	Follow-Up Visit w Phys/Vitals			0,00	0,00	0,00
99211	Brief Visit w/ Vitals			0,00	0,00	0,00
NC008	Simple Telephone Consult/Visit			0,00	0,00	0,00
81000	Dip Stick UA w/ Microscopy			0,00	0,00	0,00
81002	Dip Stick UA w/o Microscopy			0,00	0,00	0,00
NC067	Urine Collection, Up to 24 Hours			0,00	0,00	0,00
84703	Urine Pregnancy Test, Qualitative			0,00	0,00	0,00
84702	Serum Pregnancy Test, Quantitative			0,00	0,00	0,00
74176	CT scan (no contrast)			0,00	0,00	0,00
74177	CT scan (with contrast)			0,00	0,00	0,00
BIOPSY	Tumor biopsies (Please indicate location of Biopsy and whether pathology is included in the notes section (column J))			0,00	0,00	0,00
71020	Chest Xray			0,00	0,00	0,00
76498	MRI, Unlisted or Suspicious Areas			0,00	0,00	0,00
93307	ECHO			0,00	0,00	0,00
93000	ECG w/ Interpret. & Report			0,00	0,00	0,00
NC007	Rout Venipuncture Inc Prep & Ship			0,00	0,00	0,00
99000	Specimen Handling (Phys to Lab)			0,00	0,00	0,00
36415	Venipuncture			0,00	0,00	0,00
NC124	SMAC 12: 5-12 Chemistries			0,00	0,00	0,00
NC125	SMAC 19: 13+ Chemistries			0,00	0,00	0,00
80053	Comprehensive Metabolic Panel			0,00	0,00	0,00

Notes

80061	Lipid Profile			0,00	0,00	0,00
80076	Hepatic Function Panel			0,00	0,00	0,00
82951, 82952	Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)			0,00	0,00	0,00
82947	Fasting Plasma Glucose (FPG)			0,00	0,00	0,00
80299	Pharmacokinetics			0,00	0,00	0,00
82565	Creatinine; Blood			0,00	0,00	0,00
82575	Creatinine; Clearance (GFR)			0,00	0,00	0,00
80100	Qual Multi Drug Class Screen			0,00	0,00	0,00
86703	HIV-1 and HIV-2 Antibody			0,00	0,00	0,00
87536	HIV-1 Viral Load			0,00	0,00	0,00
84443	Thyroid Stimulating Hormone (TSH)			0,00	0,00	0,00
NC036	Thyroid Function Panel, T4, TSH and TT3			0,00	0,00	0,00
86803	Hepatitis C Antibody (HCVAb)			0,00	0,00	0,00
80048	Basic Metabolic Panel			0,00	0,00	0,00
85025	Hemogram (CBC) w/ Plate & Auto Diff			0,00	0,00	0,00
86140	C-reactive Protein, CRP			0,00	0,00	0,00
83036	Glycosylated Hemoglobin (HbA1c)			0,00	0,00	0,00
84484	Troponin			0,00	0,00	0,00
94010	Spirometry			0,00	0,00	0,00
85730	Partial Thromboplastin Time (PTT)			0,00	0,00	0,00
Per Patient Procedure Totals:						0,00

Selected Per Patient Fees (Overhead applied) : 1351,99 per patient

Code	Name	Total Quantity	Unit Cost in Local Currency (Euro)	Unit Cost in (US Dollars)	Total Cost in Local Currency (Euro)	Total Cost in (US Dollars)
#1114	Advertising Per Patient			0,00	0,00	0,00
#1119	Facility Charge Per Patient			0,00	0,00	0,00
#1132	Pharmacy Dispensing Per Patient			0,00	0,00	0,00
#1117	Pharmacy Fee; Incl. Fixed & Disp. Per Patient			0,00	0,00	0,00
#1120	Supplies Per Patient			0,00	0,00	0,00
VDAY*	Bed Fee, Day Only Per Visit			0,00	0,00	0,00
VBED*	Overnight Bed Fee Per Visit			0,00	0,00	0,00
VREIM	Patient Daily Reimbursement Per Visit			0,00	0,00	0,00
#1118	Patient Reimbursement Per Patient			0,00	0,00	0,00
VPHRM	Pharmacy Fee Dispensing Per Visit			0,00	0,00	0,00
V1110	Physician's Fees without Exam Costs Per Visit			0,00	0,00	0,00
V1111	Physician's Fees w/ Exam Costs Per Visit			0,00	0,00	0,00
#1110	Physician's Fees without Exam Costs Per Patient			0,00	0,00	0,00
#1111	Physician's Fees w/ Exam Costs Per Patient			0,00	0,00	0,00
V1134	Physician, Hourly Rate			0,00	0,00	0,00
*STCO	Study Coordinator Cost Per Visit			0,00	0,00	0,00

Notes

V1132	Study Coordinator, CRA, CRF, Hourly Rate	38,00	27,00	29,66	1.026,00	1.127,08
V1135	Nurse, Hourly Rate			0,00	0,00	0,00
V1113	Fees: Coord, Nurse, Admin, Tech Per Visit			0,00	0,00	0,00
#1113	Fees: Coord, Nurse, Admin, Tech Per Patient			0,00	0,00	0,00
V1131	Data Entry, Key punch, Hourly Rate			0,00	0,00	0,00
V1136	Dietician, Hourly Rate			0,00	0,00	0,00
V1137	Laboratory Technician, Hourly Rate			0,00	0,00	0,00
V1144	Paramedic, Hourly Rate			0,00	0,00	0,00
V1142	Statistician, Data Manager, Hourly Rate	9,00	22,75	24,99	204,75	224,91
Per Patient Other Direct Cost Totals:						1.351,99

Trial dedicated coordinator

statistician

Additional Per Patient Procedures or Fees (Overhead applied)[illegible]

Notes

Additional Per Patient Procedures or Fees (No Overhead)

Code	Name	Total Quantity	Unit Cost in Local Currency (Euro)	Unit Cost in (US Dollars)	Total Cost in Local Currency (Euro)	Total Cost in (US Dollars)
				0,00	0,00	0,00

Notes

[illegible]**Patient Cost Subtotal**

	Local Currency	US Dollars
Costs Not Charged with Overhead	0,00	0,00
Costs Charged with Overhead	1.230,75	1.351,99
Overhead at 0%	0,00	0,00
Cost Per Completed Patient	1.230,75	1.351,99
Total Patient Cost * 43 Enrolled =	52.922,25	58.135,57

PER SITE COSTS

Selected Per Site (non-Patient) Costs (No Overhead)

			Unit Cost in Local Currency (Euro)	Unit Cost in (US Dollars)	Total Cost in Local Currency (Euro)	Total Cost in (US Dollars)
Code	Name	Total Quantity				
#1114	Advertising			0,00	0,00	0,00
#2001	EC/IRB Fee			0,00	0,00	0,00
*IRBF	IRB Preperation Fee			0,00	0,00	0,00
*IRBR	IRB Renewal Fee			0,00	0,00	0,00
*IRBA	IRB Amendment Fee			0,00	0,00	0,00
*IREV	IRB Review Fee			0,00	0,00	0,00
*AR01	Archiving/Document Storage Fixed Fee			0,00	0,00	0,00
#1131	Pharmacy Fee: Fixed Cost			0,00	0,00	0,00
#1117	Pharmacy Fee; Incl. Fixed & Disp.			0,00	0,00	0,00
*PSET	Pharmacy Set Up/Start Up Fee			0,00	0,00	0,00
*PMTN	Pharmacy Maintenance Fee (Yearly)	2,00	910,33	1.000,00	1.820,66	2.000,00
*PCLO	Pharmacy Close Out Fee			0,00	0,00	0,00
#1124	Site Start-up Costs			0,00	0,00	0,00
*SCLO	Study Close-out Fee			0,00	0,00	0,00
Site Level Additional Cost Totals:					1.820,66	2.000,00

[illegible]

Additional Site/CRO Trial Administrative Costs (No Overhead)						
Category	Description of Activities	Total Quantity	Unit Cost in Local Currency (Euro)	Unit Cost in (US Dollars)	Total Cost in Local Currency (Euro)	Total Cost in (US Dollars)
Pre-Trial Regulatory Filing		Enter # of countries		0,00	0,00	0,00
Study Doc Prep		Enter # of documents		0,00	0,00	0,00
Patient Doc Prep		Enter # of documents		0,00	0,00	0,00
Pre-Study Prep and Recruitment		Enter Study Prep time in hours		0,00	0,00	0,00
Investigator Meetings		Enter # of meetings		0,00	0,00	0,00
Site Initiation Visits	Initiation visits	3,00	550,00	604,18	1.650,00	1.812,54
Site Monitoring	Monitoring	10,00	550,00	604,18	5.500,00	6.041,80
Site Close-Out	Close-out visits	3,00	550,00	604,18	1.650,00	1.812,54

Site Management	Site management	24,00	252,08	276,91	6.049,92	6.645,84
Project Management and Admin	Project management	24,00	660,00	725,01	15.840,00	17.400,24
Data Entry	Data Entry	24,00	660,00	725,01	15.840,00	17.400,24
Data Clean-Up		Enter # of CRF pages		0,00	0,00	0,00
Database Programming and Data Transfers	Database management	1,00	5.500,00	6.041,75	5.500,00	6.041,75
Generation and Review of Tables		Enter # of tables		0,00	0,00	0,00
Stat Plan		Enter # of stat plans		0,00	0,00	0,00
Reports		Enter # of reports		0,00	0,00	0,00
Manuscript Prep		Enter # of manuscripts		0,00	0,00	0,00
Regulatory Audits		Enter # of audits		0,00	0,00	0,00
Drug Packaging and Distribution		Enter # of completed patients		0,00	0,00	0,00
Site Level Additional Cost Totals:				52.029,92		57.154,95

Total Trial Costs		
	Total Cost	
	Local Currency	US Dollars
Total Trial Cost	541.861,65	595.235,50
Total Trial Cost / 43 Completed Patients =	12.601,43	13.842,69