

English	Italiano
CLINICAL TRIAL AGREEMENT AMENDMENT NO. 1	EMENDAMENTO N.1 AL CONTRATTO PER SPERIMENTAZIONE CLINICA
This Clinical Trial Agreement Amendment No. 1 ("Amendment No. 1") is by and between:	Il presente Emendamento n. 1 al Contratto di sperimentazione clinica ("Emendamento n. 1") è tra:
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (hereinafter referred to as "Enty"), with registered office in Via Giacomo Venezian, 1 - 20133- Milano C.F. 80018230153 and VAT no. 04376350155, in the person of, Dr. Carlo Nicora, as General Manager And Worldwide Clinical Trials Limited, headquartered in Worldwide Clinical Trials Limited, Fourth Floor, East West, Tollhouse Hill, Nottingham, NG1 5FS UK, United Kingdom, tax code and VAT no. GB945759079, through its Special Attorney authorized for the signature Dott. Giulio Tiezzi, (hereinafter the "CRO"), acting on behalf of Shionogi B.V. a company registered with the Trade Register of the Dutch Chamber of Commerce under company number 73229180, whose registered office is at Kingsfordweg 151, 1043GR, Amsterdam, the Netherlands (acting through its UK establishment office, which is registered in England and Wales under No. BR020960 and has its registered office address at 33 Kingsway, London, EC2B 6UF, United Kingdom (hereinafter the "Sponsor"), by virtue of the authority/mandate/power of attorney granted on 27 January 2020	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (d'ora innanzi denominato/a "Ente"), con sede legale in Via Giacomo Venezian, 1 - 20133- Milano C.F. 80018230153 e P. IVA n. 04376350155, in persona del Dott. Carlo Nicora, in qualità di Direttore Generale e Worldwide Clinical Trials Limited, con sede legale Worldwide Clinical Trials Limited, Fourth Floor, East West, Tollhouse Hill, Nottingham, NG1 5FS Regno Unito, C.F. e P.IVA n. GB945759079 in persona del Procuratore Speciale con poteri di firma, Dott. Giulio Tiezzi, (d'ora innanzi denominata "CRO"), che agisce in nome proprio e per conto di Shionogi B.V. una società registrata presso il registro delle imprese della Camera di commercio olandese con il numero di società 73229180, la cui sede legale è a Kingsfordweg 151, 1043GR, Amsterdam, Paesi Bassi (che opera attraverso la sua sede legale nel Regno Unito, che è registrata in Inghilterra e Galles con il n. BR020960 e ha sede legale in 33 Kingsway, Londra, EC2B 6UF, Regno Unito (d'ora innanzi denominato/a "Promotore"), in forza di idonea delega/mandato/procura conferita in data 27 Gennaio 2020
each a "Party" and collectively "the Parties."	ciascuno una "Parte" e collettivamente "le Parti".
Whereas	Premesso che

A. Dated 28th April 2022 the Parties have entered into a Clinical Trial Agreement (hereinafter “Agreement”) to conduct a clinical Trial entitled “A Phase 1/2, Multicentre, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Naldemedine in Paediatric Patients Who Are Receiving or Who Are About to Receive Treatment with Opioids” (hereinafter the “Trial”), Protocol 1907V921F, to be carried out by the responsibility of Dr Marta Podda, Medical Director at the S.C. Oncological Paediatrics of the Foundation directed by Dr Maura Massimino, on about 2 patients ;	A. in data 28 aprile 2022 le Parti hanno sottoscritto un contratto per l’esecuzione della sperimentazione clinica (di seguito per brevità il “Contratto”) per condurre una Sperimentazione clinica dal titolo “Studio multicentrico, in aperto di fase 1/2 per valutare la farmacocinetica, la sicurezza e la tollerabilità di naldemedina in pazienti pediatrici che sono o che stanno per essere trattati con oppioidi “ (di seguito per brevità “Sperimentazione”), protocollo di studio 1907V921F, da svolgersi sotto la responsabilità scientifica della dott.ssa Marta Podda, Dirigente medico presso la s.c. Pediatria Oncologica della Fondazione diretta dalla dott.ssa Maura Massimino, su un numero di circa 2 pazienti;
B. Following the amendment N 2 to the Trial’s Protocol dated 02 March 2022 it became necessary to further amend the Agreement in order to change the economic aspects originally envisaged; C. On 27 September 2022 the Ethics Committee of the Organisation issued a favourable opinion on this Amendment No. 1; D. the recitals form an integral part of this Amendment No. 1 to the Agreement;	B. a seguito all’emendamento scientifico n. 2 al Protocollo della Sperimentazione del 02 Marzo 2022 si è reso necessario emendare il Contratto al fine di modificare gli aspetti economici inizialmente previsti; C. in data 27 Settembre 2022 il Comitato Etico dell’Ente ha rilasciato parere favorevole al presente Emendamento n. 1; D. le premesse fanno parte integrante del presente Emendamento n. 1 al Contratto;
ALL THE FOREGOING, IN CONSIDERATION OF THE PREMISES AND THE FOLLOWING MUTUAL COMMITMENTS, THE PARTIES AGREE AS FOLLOWS:	TUTTO CIO’ PREMESSO, IN CONSIDERAZIONE DELLE PREMESSE E DEI RECIPROCI SEGUENTI IMPEGNI, LE PARTI CONVENGONO QUANTO SEGUE:

1. Budget The Budget attached to the Agreement into the Annex A it is hereby deleted in its entirely and substituted with the Budget attached to this Amendment N 1 as Annex 1;	1. Budget Il Budget allegato al Contratto come Allegato A si intende cancellato nella sua interezza e sostituito dal Budget allegato al presente Emendamento N 1 come Allegato 1;
2. Conflict 2.1 In the case of a conflict between the terms of the Agreement (including any prior written amendment(s) as applicable) and this Amendment, the terms of this Amendment No 1 shall prevail.	2. Conflitto 2.1 In caso di conflitto tra i termini del Contratto (compresi eventuali emendamenti scritti precedenti) e il presente Emendamento, prevarranno i termini del presente Emendamento n. 1.
This Amendment may be executed in two languages. In case of discrepancies between the Italian version and the English version of this Amendment, the Italian version shall prevail.	Il presente Emendamento n. 1 può essere sottoscritto in due lingue. In caso di discrepanze tra la versione Italiana e la versione Italiana del presente Emendamento, prevale la versione italiana.
Except as expressly modified by this Amendment No. 1, all other provisions contained in the Agreement shall remain valid, binding and unchanged; where the Parties have performed activities governed by this Amendment No. 1 prior to the date of the last signature of this Amendment No. 1, the services performed in the meantime shall be deemed to be governed by the provisions contained in this Amendment No. 1 This Amendment No. 1 is subject to registration only in the event of use. Stamp duties shall be paid by the Sponsor by mark no 01210050892856; 01210050892845. This Amendment No. 1 shall enter into force on the date of the last signature.	Eccetto quanto espressamente modificato dal presente Emendamento n. 1, tutte le altre previsioni contenute nel Contratto rimangono valide, vincolanti ed invariate; ove le Parti abbiano dato esecuzione ad attività disciplinate dal presente Emendamento n. 1 in data precedente a quella dell'ultima sottoscrizione del presente Emendamento n. 1, le prestazioni eseguite medio tempore dovranno considerarsi regolamentate dalle previsioni contenute nel presente Emendamento n. 1. Il presente Emendamento n. 1 è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del Promotore a mezzo contrassegno telematico n. 01210050892856; 01210050892845. Il presente Emendamento n. 1 entrerà in vigore a partire dalla data di ultima sottoscrizione.
[SIGNATURES TO FOLLOW]	[SEGUONO FIRME]

Read, approved and digitally signed /Letto, approvato e sottoscritto digitalmente

For the Entity/Per l'Ente: Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori"

The General Director/ Il Direttore Generale

Dott. Carlo Nicora

Digitally signed/Firma digitale

For acknowledgement and acceptance/ Per presa visione ed accettazione

The Principal Investigator / Lo Sperimentatore Principale

Dott.ssa Marta Podda

Digitally Signed / Firma digitale

For the CRO/Per la CRO

The Attorney / Il Procuratore

Dott. Giulio Tiezzi

ANNEX A - AMENDED BUDGET - AMENDMENT 1/ ALLEGATO A- BUDGET
MODIFICATO – EMENDAMENTO N. 1

Attività amministrative			
Codice	Descrizione	€ per Sponsor	
1014	Predisposizione emendamento	€ 250.00	<i>Ad ogni emendamento richiesto</i>
1027	Per ogni emendamento che comporti supporto e modifiche economiche.	€ 250.00	<i>Ad ogni emendamento richiesto</i>

s.s CLINICAL TRIALS CENTER			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1010	QA- GCP PER STUDIO DI FASE I	€ 500.00	<i>Una tantum alla firma del contratto</i>
1011	AUDIT-GCP PER STUDIO DI FASE I	€ 500.00	<i>Una tantum alla firma del contratto</i>

s.c. IMMUNOEMATOLOGIA TRASFUSIONALE (SIMT)			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
91.17.5	Virus Epatite B <HBV> Anticorpi HBcAg	€ 30.00	Se clinicamente indicato
91.18.5	Virus Epatite B <HBV> Antigene HBsAg	€ 30.00	Se clinicamente indicato
91.17.3	Virus Epatite B <HBV> Acidi Nucleici Ibridazione (Previa Reazione Polimerasica A Catena)	€ 180.00	Se clinicamente indicato
91.19.5	Virus Epatite C <HCV> Anticorpi	€ 30.00	Se clinicamente indicato
91.19.4	Virus Epatite C <HCV> Analisi Quantitativa di HCV RNA	€ 205.00	Se clinicamente indicato
91.36.5	Estrazione di DNA o RNA da Sangue Periferico, Tessuti, Colture Cellulari, Villi Coriali	€ 80.00	Se clinicamente indicato
91.17.2.SC	Virus Epatite A [HAV] Anticorpi IgM	€ 30.00	Se clinicamente indicato
91.14.3	Virus Citomegalovirus Anticorpi IgM (E.I.A.)	€ 20.00	Se clinicamente indicato

91.21.1	Virus Epstein Barr (EBV) anticorpi (EBNA) (E.I.A.)	€ 30,00	Se clinicamente indicato
---------	--	---------	--------------------------



Screening		Visita 1	Giorno da -28 a -1		136,44
Periodo di trattamento	Paziente ricoverato	Visita 2	Giorno -1		500,00
			Giorno 1	Settimana 1	500,00
	Paziente ambulatoriale	Visita 3	Giorno 2		102,60
		Visita 4/EOT	Giorno 7		93,60
Totale voce					1.332,64

Periodo di trattamento	Paziente ricoverato		Giorno 3	500,00
			Giorno 4	500,00
			Giorno 5	500,00
			Giorno 6	500,00
ET				122,85
Follow-up (2 settimane dopo l'ultima dose)				11,70