

SEGRETO DEL DIRETTORE GENERALE - N. 145-DG del 17/02/2026 - Allegato Utente 1 (A01)

Coorte A (Pembrolizumab)	
SCR	€ 579,00
C1 D1	€ 483,00
C1 D22	€ 436,00
C2 D1	€ 450,00
C2 D22	€ 52,00
C3 D1	€ 450,00
C4 D1	€ 450,00
C5 D1	€ 450,00
C6 D1	€ 450,00
C7 D1	€ 450,00
C8 D1	€ 450,00
C9 D1	€ 450,00
C10 D1	€ 450,00
C11 D1	€ 450,00
C12 D1	€ 450,00
C13 D1	€ 450,00
C14 D1	€ 450,00
C15 D1	€ 450,00
C16 D1	€ 450,00
C17 D1	€ 450,00
EOT/Discon	€ 448,00
Sfty FU	€ 388,00
Efficacy FU	€ 270,00
SFU	€ 52,00
Totale	€ 9.908,00

Coorte B (Q3W: MK4280A, MK7684A or MK4830+Pembro)	
SCR	€ 581,00
C1	€ 582,00
C2	€ 504,00
C3	€ 549,00
C4	€ 458,00
C5	€ 549,00
C6	€ 458,00

C7	€ 549,00
C8	€ 458,00
C9	€ 503,00
C10	€ 458,00
C11	€ 503,00
C12	€ 458,00
C13	€ 458,00
C14	€ 458,00
C15	€ 458,00
C16	€ 458,00
C17	€ 458,00
C18	€ 458,00
C19	€ 504,00
C20	€ 458,00
C21	€ 458,00
C22	€ 458,00
C23	€ 458,00
C24	€ 458,00
C25	€ 458,00
C26	€ 458,00
C27	€ 458,00
C28	€ 458,00
C29	€ 458,00
C30	€ 458,00
C31	€ 504,00
C32	€ 458,00
C33	€ 458,00
C34	€ 458,00
C35	€ 458,00
EOT	€ 501,50
Sfty 30day FU	€ 444,50
Totale	€ 18.182,00

Coorte B (Q6W: Pembro or 1308A)	
SCR	€ 581,00
C1 D1	€ 536,00
C1 D22	€ 444,50

C2 D1	€ 503,00
C2 D22	€ 444,50
C3 D1	€ 503,00
C3 D22	€ 406,50
C4 D1	€ 503,00
C4 D22	€ 406,50
C5 D1	€ 503,00
C5 D22	€ 406,50
C6 D1	€ 503,00
C6 D22	€ 406,50
C7 D1	€ 503,00
C7 D22	€ 406,50
C8 D1	€ 503,00
C8 D22	€ 406,50
C9 D1	€ 503,00
C9 D22	€ 406,50
C10 D1	€ 458,00
C10 D22	€ 406,50
C11 D1	€ 503,00
C11 D22	€ 406,50
C12 D1	€ 458,00
C12 D22	€ 406,50
C13 D1	€ 503,00
C13 D22	€ 406,50
C14 D1	€ 458,00
C14 D22	€ 406,50
C15 D1	€ 503,00
C15 D22	€ 406,50
C16 D1	€ 458,00
C16 D22	€ 406,50
C17 D1	€ 503,00
C17 D22	€ 406,50
EOT	€ 500,50
Sfty 30day FU	€ 489,50
Efficacy FU	€ 264,50
SFU	€ 48,00
Totale	€ 17.274,00

Secondo Corso (Q3W)	
C1 D1 Course 2	€ 707,00
C2 D1 Course 2	€ 674,00
C3 D1 Course 2	€ 674,00
C4 D1 Course 2	€ 674,00
C5 D1 Course 2	€ 674,00
C6 D1 Course 2	€ 674,00
C7 D1 Course 2	€ 674,00
C8 D1 Course 2	€ 674,00
C9 D1 Course 2	€ 674,00
C10 D1 Course 2	€ 674,00
C11 D1 Course 2	€ 674,00
C12 D1 Course 2	€ 674,00
C13 D1 Course 2	€ 674,00
C14 D1 Course 2	€ 674,00
C15 D1 Course 2	€ 674,00
C16 D1 Course 2	€ 674,00
C17 D1 Course 2	€ 674,00
EOT	€ 455,50
Sfty 30day FU	€ 398,50
Efficacy FU	€ 264,50
SFU	€ 48,00
Totale	€ 12.657,50

Secondo Corso (Q6W)	
C1 D1 Course2	€ 500,00
C2 D1 Course2	€ 467,00
C3 D1 Course2	€ 467,00
C4 D1 Course2	€ 467,00
C5 D1 Course2	€ 467,00
C6 D1 Course2	€ 467,00
C7 D1 Course2	€ 467,00
C8 D1 Course2	€ 467,00
C9 D1 Course2	€ 467,00
EOT/Discon Course 2	€ 465,00

Sfty FU Course 2	€ 405,00
Course 2 Efficacy FU	€ 270,00
SFU	€ 52,00
Totale	€ 5.428,00

RADIOLOGIA DIAGNOSTICA E INTERVENTISTICA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) SINGOLO DISTRETTO	450,00 €	in alternativa alla TC e se clinicamente indicato
88.91.2	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO	400,00 €	in alternativa alla TC (metodo preferenziale in caso di coinvolgimento SNC)
	T.C. singolo distretto	280,00 €	se clinicamente indicato
73182	T.C. 3 distretti senza e con mdc	576,00 €	allo screening e in accordo al protocollo
73184	T.C. 4 distretti senza e con mdc	720,00 €	se clinicamente indicato
3457	Biopsia Percutanea Con Ecografia	400,00 €	allo screening se non disponibile tessuto di archivio
3469	Biopsia Percutanea Con Tac	600,00 €	
16	Anonimizzazione immagini per invio centralizzato	120,00 €	per revisione centralizzata se applicabile
COSTI ALBERGHIERI			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
2001	Degenza per giorno	500,00 €	per biopsia
ANATOMIA PATOLOGICA			

Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
182	Sezioni in bianco per esami speciali per singola sezione (CAD)	20,00 €	allo screening (20 slides da 4 µm cariche+)
183	Esame istologico (inclusione unica)	250,00 €	in alternativa in caso di biopsia
184	Esame istologico (inclusioni multiple)	500,00 €	
FARMACIA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1050	Contabilità/Gestione farmaco sino a 10 pz e max 2 farmaci	1.000,00 €	una tantum alla firma del contratto
1054	Gestione IWRS - esclusivamente conferma ricezione	250,00 €	
1055	Gestione farmaco a temperatura controllata	200,00 €	
1057	Assegnazione manuale (CAD.)	30,00 €	Per singola dispensazione -solo in caso di indisponibilità del sistema IWRS
1062	Preparazione farmaco da infusione	100,00 €	A preparazione / infusione (si intende allestimento in Farmacia)
1065	Materiale per infusione	20,00 €	a infusione
1068	Eventuale distruzione di Farmaco residuo/scaduto	100,00 €	A procedura, se non ritirato da Sponsor solo previo accordo con Farmacia - Si Intende AVVIO alla distruzione
1070	Gestione logistica del CREDO box (se non ritirato entro 24h e con prenotazione assicurata da Sponsor)	200,00 €	se non ritirato entro 24h e con prenotazione assicurata

			a da Sponsor (se applicabile)
1071	Gestione logistica del CREDO box oltre 24h (Gestione rapporti con corriere da parte Farmacia)	500,00 €	gestione rapporti con corriere da parte Farmacia (se applicabile)
1052	Gestione farmaco oltre i primi 2 (MK-4280A - MK-7684A - MK 4830)	300,00 €	Una tantum alla sottoscrizione del Addendum n. 1 addizionale a Codice 1050 e/o 1051 per ogni Farmaco aggiuntivo
"*In merito ai costi destinati alla Farmacia si precisa che: •l' importo relativo alla voce 1050 sarà restituito dall'Ente alla Società mediante nota di credito in caso di mancato arruolamento;			
ATTIVITA' GESTIONE STUDIO OM1			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1001	Compenso forfettario per l'attività di start-up	500,00 €	una tantum alla firma del contratto
1002	Compenso forfettario per l'attività di gestione e conservazione, per i tempi previsti della legge, dei materiali necessari allo svolgimento della Sperimentazione(Trial Master files, CRF etc)	500,00 €	
1009	Attività di conservazione dei materiali oltre il decimo anno per ogni anno	100,00 €	da corrispondere alla close-out visit
1006	Infermiere di ricerca	50,00 €	per visita
ATTIVITA' GESTIONE STUDIO CTC			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1007	Attivazione Studio (Prestudy e attività complementari)	250,00 €	una tantum alla firma del contratto
1008	Chiusura Studio (Riconciliazione dati) una tantum	250,00 €	da corrispondere alla close-out visit
1004	Study Coordinator	70,00 €	per visita

1003	Data Entry	30,00 €	per visita
ATTIVITA' AMMINISTRATIVE			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1013	Predisposizione Contratto	500,00 €	una tantum alla firma del contratto
1015	Attività di fatturazione e gestione incassi	500,00 €	
S.C. MEDICINA DI LABORATORIO			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO	6,40 €	
90.62.2	EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO+FORMULA)	9,00 €	
90.74.5	(Ret%) Reticolociti: Conteggio Nel Sangue	14,00 €	
	Totale EMOCROMO	29,40 €	in accordo al protocollo
90.10.4	Bilirubina Totale reflex. Incluso eventuale determinazione della Bilirubina frazionata	3,50 €	
90.24.3	(P) Fosfato Inorganico [S/U/Du]	5,10 €	
90.11.4	(Ca) Calcio Totale [S/U/Du]	3,80 €	
90.05.1	Albumina [S/U/Du/liquido biologico]	6,40 €	
90.16.3	(Crea) Creatinina	3,80 €	
90.13.3	(Cl) Cloruro	3,80 €	
90.27.1	(Gli) Glucosio (S/P/U/Du/Liquido biologico)	3,80 €	
90.40.4	(NA) SODIO [S/U/dU/(Sg)Er]	3,80 €	
90.37.4	(K) POTASSIO [S/U/dU/(Sg)Er]	3,80 €	
90.44.1	Urea [S/P/U/Du]	3,80 €	
90.04.5	(ALT) TRANSAMINASI GPT (ALT)	3,80 €	
90.09.2	(AST) ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST)	3,80 €	
90.23.5	(FALC) FOSFATASI ALCALINA (ALP)	3,80 €	
90.38.5	Proteine [S/U/Du/LB]	3,80 €	
90.10.2	Bicarbonati	2,60 €	
	Totale Biochimica	59,40 €	in accordo al protocollo
90.06.4	(Ami) Amilasi(S/U/liquido biologico/drenaggio)	6,40 €	in accordo al protocollo
90.30.2	Lipasi	9,00 €	In accordo al protocollo
90.27.5	Gonadotropina corionica BHCG- Test gravidanza	35,75 €	in accordo al
90.27.3	Test Di Gravidanza:Gonadotropina Corionica Urinaria	15,10 €	

			protocollo
90.23.3	Follitropina (FSH)	16,20 €	allo screening per confermare stato di menopausa
90.42.1	Tireotropina (TSH)	18,50 €	
90.43.3	Triiodotironina libera (FT3)	20,90 €	
90.42.3	Tiroxina libera (FT4)	20,90 €	
	Totale Funzionalità Tiroidea	60,30 €	in accordo al protocollo
90.44.3	Urine Esame Chimico Fisico E Microscopico	5,10 €	in accordo al protocollo
90.75.4	(Pt) Tempo Di Protrombina (Pt)	5,80 €	
90.76.1	(Ptt) Tempo Di Tromboplastina Parziale (Ptt)	6,40 €	
	Totale Coagulazione	12,20 €	allo screening e se clinicamente indicato
90.56.3	Antigene carcino embrionario (CEA)	24,40 €	in accordo al protocollo
90.15.2	Ormone corticotropo ACTH	46,50 €	
90.15.3.SC	Cortisolo (S/U)	12,16 €	
MEDICINA NUCLEARE			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
92.18.2	Scintigrafia ossea o articolare	242,28 €	se clinicamente indicato
16	Anonimizzazione immagini per invio centralizzato	120,00 €	per revisione centralizzata se applicabile
CARDIOLOGIA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
89.52.G	ECG Con Intervalli	90,00 €	allo screening e se clinicamente

			n te indicato
S.S.D. DAY HOSPITAL ONCOLOGICO			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
2008	Trattamenti di durata > 10 minuti fino a 1 h	150,00 €	tutti i cicli
2005	Trattamenti di durata superiore 1 h fino a 4 h	250,00 €	In accordo al protocoll o
LABORATORIO DI FARMACOLOGIA DELLA S.C. ONCOLOGIA MEDICA 1			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
9061	Gestione dei materiali e/o stoccaggi campioni biologici	500,00 €	una tantum alla firma del contratto
9050	Preparazione E Invio Di Sangue A Lab Di Sangue Intero Per Ematologia/Farmacogenetica (per ogni tipo di campione, per ogni timepoint)	20,00 €	blood for genetic analysis, whole blood for "MSI DNA" analysis, blood for RNA analysis, per ctDNA analysis
9052	Separazione plasma/siero, preparazione aliquote e invio a lab centralizzato di campione per Biomarker/CTC/Anticorpi/Farmacodinamica (per ogni tipo di campione, per ogni timepoint)	30,00 €	serum biomarke r, ADA MK-1308, ADA MK- 3475
9056	Separazione Plasma/Siero, Preparazione Aliquote E Invio A Lab Centralizzato Di Campione Per Farmacocinetica Prelievo Singolo/Multipli per ogni tipo di campione per ogni timepoint	25,00 €	per PK MK-1308, PK MK- 3475
9057	Preparazione E Invio A Lab Centralizzati Di Tessuto Tumorale (per ogni invio)	20,00 €	in accordo al protocoll o
ENDOSCOPIA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
48.24	Sigmoidoscopia con endoscopio flessibile	72,00 €	allo screening
45.25	Biopsia [Endoscopia] dell'intestino crasso	350,31 €	se non disponibil e tessuto di archivio

Visite di follow-up aggiuntionali	222,00 €
--	-----------------

Visite di Survival follow-up aggiuntionali o Chiamata Telefonica di Safety al C1D22	52,00 €
Visite non programmate	236,00 €
RECIST	17,00 €

ATTIVITA' AMMINISTRATIVE			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1014	Predisposizione emendamento (ad ogni emendamento richiesto)	250,00 €	alla firma del presente Addendum n. 3
1027	Per ogni emendamento che comporti supporto e modifiche economiche	250,00 €	

ADDENDUM N. 3 AL CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI "Studio di fase 2, multicentrico, a più bracci per valutare il trattamento con Pembrolizumab (MK-3475) o MK-1308A (co-formulazione quavonlimab (MK-1308)/pembrolizumab) rispetto ad altri trattamenti in pazienti affetti da tumore del colon-retto di stadio IV con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H) o deficit della riparazione dei mismatch (dMMR): MK-1308A-008"

TRA

Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori" (d'ora innanzi denominata **"Ente"**), con sede legale in Milano, Via Giacomo Venezian 1, C. F. n. 80018230153 e P. IVA n. 04376350155, in persona del Direttore Generale, Dott.ssa Maria Teresa Montella

E

MSD Italia S.r.l., con sede legale in Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma C.F. n. 00422760587 e P.IVA n. 00887261006, rappresentata dal Direttore della Ricerca Clinica, la Dott.ssa Paola Chiaretta Fattore (d'ora innanzi denominata **"Società"**), che agisce in nome proprio e per conto del Promotore della sperimentazione, **Merck Sharp & Dohme LLC una consociata di Merck & Co., Inc., (Rahway Kenilworth, NJ. USA), con sede legale in 126 East Lincoln Ave. P.O. Box 2000 Rahway, New Jersey 07065 USA**, (d'ora innanzi denominato **"PROMOTORE"**)

di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente **"la Parte/le Parti"**

Premesso che:

- in data 1 luglio 2021 con determinazione n. 344DG le Parti hanno sottoscritto un contratto (di seguito per brevità **"Contratto"**) per l'esecuzione della sperimentazione clinica (di seguito per brevità **"Sperimentazione"**) dal titolo: **"Studio di fase 2, multicentrico, a più bracci per valutare il trattamento con Pembrolizumab (MK-3475) o MK-1308A (co-formulazione quavonlimab (MK-1308)/pembrolizumab) rispetto ad altri trattamenti in pazienti affetti da tumore del colon-retto di stadio IV con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H) o deficit della riparazione dei mismatch (dMMR): MK-1308A-008"**, codice Protocollo n. MK-1308A-008, versione n. 01 del 03.12.2021, numero EudraCT 2020-005114-18, in svolgimento presso la S.C. Oncologia Medica 1, di cui è Direttore il Prof. Filippo de Braud, sotto la responsabilità scientifica del Dott. Filippo Pietrantonio, Dirigente Medico presso la medesima struttura, ora Responsabile della s.s. Oncologia Medica Gastroenterologica, su un numero di circa 8 pazienti;
- in data 27 giugno 2022 con determinazione n. 339DG, le Parti hanno sottoscritto l'Addendum n. 1 al Contratto, sottoscritto digitalmente in data 6 luglio 2022, resosi necessario per:
 - incrementare il numero di pazienti da arruolare presso la Fondazione;
 - prevedere la fornitura dei farmaci MK-4280A, MK-7684A, MK4830, in aggiunta ai farmaci inizialmente previsti;
 - modificare l'importo di alcuni Bracci di trattamento ed inserire ulteriori Bracci di trattamento;
 - inserire attività di farmacia necessarie al corretto svolgimento della Sperimentazione;
 - puntualizzare che l'importo corrisposto per la **"Visita di Survival Follow-up addizionale"** è da intendersi anche per eventuale **"Chiamata Telefonica di Safety al Ciclo 1, giorno 22"**;
 - modificare gli importi relativi allo screening failure;

Page 1 of 13

- in data 28 aprile 2023 con decreto n. 245DG, le Parti hanno sottoscritto digitalmente l'Addendum n. 2 resosi necessario modificare l'articolo 2 "Oggetto", l'articolo 6 "Corrispettivo" e l'Allegato A – Budget allegato al Contratto Economico, per il corretto svolgimento della Sperimentazione di cui trattasi, mantenendo invariate le restanti condizioni;
- a seguito di rilascio dell'emendamento scientifico v. **05** al Protocollo del **28/04/2025 (SM-8)**, si è reso necessario modificare nuovamente l'Art. 6 "Corrispettivo" e l'Allegato A Budget Economico del Contratto, mantenendo invariate tutte le restanti condizioni;
- la modifica sostanziale **SM-8** di cui all'emendamento scientifico v. **05** al Protocollo del **28/04/2025**, è stata regolarmente autorizzata a norma del Capo II del Regolamento europeo n. 536/2014, previo provvedimento di autorizzazione nazionale AIFA rilasciato in data 30 luglio 2025 e caricato sul portale UE di cui all'art. 80 del richiamato Regolamento europeo in data 31 luglio 2025, che include il parere emesso dal Comitato Etico Territoriale Lombardia 2, nella seduta del 23 luglio 2025;

le premesse fanno parte integrante del presente Addendum n. 3 al Contratto;

Tutto ciò premesso, tra le Parti si conviene e si stipula quanto segue:

Art. 6 – Corrispettivo

L'articolo 6 del Contratto – Corrispettivo viene modificato/integrato come di seguito riportato in grassetto:

6.1 Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 9.908,00 (/00) + IVA per paziente che completa la Coorte A; € **18.182,00 (/00)** + IVA per paziente che completa Corte B (Q3W: MK4280A, MK7684A o MK4830+Pembro); € 17.274,00 (/00) + IVA per paziente che completa la corte Coorte B (Q6W: Pembro o MK1308A); € 12.657,50 (/50) per paziente che completa il Secondo Corso di trattamento (Q3W); € 5.428,00 (/00) per paziente che completa il Secondo Corso di trattamento (Q6W), come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).

6.2 La SOCIETÀ, per conto del PROMOTORE, si impegna a corrispondere quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto presentato dalla SOCIETÀ per conto del PROMOTORE e validato dallo Sperimentatore principale, da inviare al seguente indirizzo e-mail: clinical_trial_payment@istitutotumori.mi.it.

Il pagamento del compenso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza indicata nel Budget (Allegato A) sulla base del numero dei pazienti coinvolti nel relativo periodo, dei trattamenti da loro effettuati secondo Protocollo e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dalla SOCIETÀ in base alle attività svolte.

6.3 Alcuni esami di laboratorio richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, non graveranno in alcun modo sull'Ente in quanto effettuati centralmente.

Tutti gli esami di laboratorio/diagnostico-strumentali e ogni altra prestazione/attività aggiuntiva non compresa nel corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, richiesta dal Promotore, così come approvato dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente e come dettagliato in Allegato A (parte 2), saranno rimborsati e fatturati dalla SOCIETÀ in aggiunta al corrispettivo pattuito per paziente eleggibile.

6.4 L'Ente non riceverà alcun compenso per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali. L'Ente non avrà diritto ad alcun compenso anche per pazienti

Page 2 of 13

coinvolti successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione della Sperimentazione da parte della SOCIETÀ od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con la SOCIETÀ/PROMOTORE.

6.5 La SOCIETÀ provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche, compresi eventuali ricoveri, non previste nel Protocollo o nei successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili per una corretta gestione clinica del paziente in Sperimentazione. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi vengano tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto alla SOCIETÀ/PROMOTORE e approvati per iscritto dallo stesso, fermo restando la comunicazione in forma codificata dei dati personali del paziente.

6.6 Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, la SOCIETÀ potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.

6.7 In ottemperanza alla Legge di Bilancio 2018 (comma 909) che prevede l'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Ente emetterà fatture emesse in formato XML (Extensible Markup Language) e trasmesse tramite il Sistema di Interscambio (SDI).

La SOCIETÀ' comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica:

MSD Italia Srl con sede legale e amministrativa in Via Vitorchiano 151, 00189 Roma

CODICE DESTINATARIO: UPDUVIM

C.F.: n. 00422760587 P. IVA: n. 00887261006.

6.8 I pagamenti effettuati per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, poiché adeguati rispetto al Tariffario applicabile presso l'Ente, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base del volume o valore di prescrizioni o comunque in riferimento a tali prescrizioni o altre attività economiche che si generino fra le Parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute includendo i Pazienti in Sperimentazione, al cui pagamento la SOCIETÀ sia tenuta, né l'Ente né lo Sperimentatore principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

Tutti i costi relativi a voci non specificate nell'Allegato A non verranno rimborsati.

ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO AL CONTRATTO ECONOMICO

L'Allegato A – Budget Allegato al Contratto Economico", viene modificato/integrato come di seguito riportato in grassetto

Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato al Contratto economico.

A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione

- Titolo Protocollo: Studio di fase 2, multicentrico, a più bracci per valutare il trattamento con Pembrolizumab (MK-3475) o MK-1308A (co-formulazione quavonlimab (MK-1308)/pembrolizumab) rispetto ad altri trattamenti in pazienti affetti da tumore del colon-retto di stadio IV con elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H) o deficit della riparazione dei mismatch (dMMR): MK-1308A-008;

- Numero Eudract: 2020-005114-18 e successivamente EUCT n. 2022-502100-70;
- Fase della Sperimentazione: 2;
- Codice Protocollo, Versione e data: MK1308-008, **versione n. 05 del 28.04.2025**;
- Promotore: MSD Italia S.r.l., Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma, tel.: 0636191; fax 063339327; e-mail: msditalia@ricercaclinica.pec;
- Sperimentatore principale: Dott. Filippo Pietrantonio;
- Numero di pazienti previsti a livello internazionale 320, nazionale 26 e nel Centro di sperimentazione dell'Ente 30;
- Durata della Sperimentazione: data fine stimata **30/04/2026**.

A2. Oneri e compensi

Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nella Sperimentazione

Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:

- Fornitura dei Medicinali Sperimentali 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.
- MK3475; MK1308A; MK-4280A; MK-7684A; MK4830;
- n. 1 Data Logger Thermo Fisher Scientific Inc (o altro modello di valore equivalente.). Modello: Range - 50 C to +70 C / -58 F to +158F inclusa USB per trasferimento dati. Ai soli fini del computo dell'eventuale deperimento dello Strumento si dichiara che il valore commerciale dello stesso è pari a € 83,00 + IVA;
- n. 1 Tablet per ePRO (o altro modello di valore equivalente). Modello Range: Latitude 7210 w/Cellular Dell. Ai soli fini del computo dell'eventuale deperimento dello Strumento si dichiara che il valore commerciale dello stesso è pari a € 1.670,00 + IVA;
- Compenso per il Centro di sperimentazione a paziente completato (Compenso a paziente arruolato tutti i costi sostenuti dall'Ente per la Sperimentazione¹):
- € 9.908,00 (/00) + IVA per paziente che completa la Coorte A;
- € **18.182,00 (/00)** + IVA per paziente che completa la Coorte B (Q3W: MK4280A, MK7684A o MK4830+Pembro);
- € 17.274,00 (/00) + IVA per paziente che completa la corte Coorte B (Q6W: Pembro o MK1308A);
- € 12.657,50 (/50) per paziente che completa il Secondo Corso di trattamento (Q3W);
- € 5.428,00 (/00) per paziente che completa il Secondo Corso di trattamento (Q6W);

-2) Tutti i costi rimborsabili relativi alla Sperimentazione, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nella Sperimentazione, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN

Coorte A (Pembrolizumab)	
SCR	€ 579,00
C1 D1	€ 483,00
C1 D22	€ 436,00
C2 D1	€ 450,00
C2 D22	€ 52,00
C3 D1	€ 450,00
C4 D1	€ 450,00

¹ • costi amministrativi generali, costi sostenuti dal servizio farmaceutico per la gestione del/dei farmaco/i oggetto della Sperimentazione

C5 D1	€ 450,00
C6 D1	€ 450,00
C7 D1	€ 450,00
C8 D1	€ 450,00
C9 D1	€ 450,00
C10 D1	€ 450,00
C11 D1	€ 450,00
C12 D1	€ 450,00
C13 D1	€ 450,00
C14 D1	€ 450,00
C15 D1	€ 450,00
C16 D1	€ 450,00
C17 D1	€ 450,00
EOT/Discon	€ 448,00
Sfty FU	€ 388,00
Efficacy FU	€ 270,00
SFU	€ 52,00
Totale	€ 9.908,00

Coorte B (Q3W: MK4280A, MK7684A or MK4830+Pembro)	
SCR	€ 581,00
C1	€ 582,00
C2	€ 504,00
C3	€ 549,00
C4	€ 458,00
C5	€ 549,00
C6	€ 458,00
C7	€ 549,00
C8	€ 458,00
C9	€ 503,00
C10	€ 458,00
C11	€ 503,00
C12	€ 458,00
C13	€ 458,00
C14	€ 458,00
C15	€ 458,00
C16	€ 458,00
C17	€ 458,00
C18	€ 458,00
C19	€ 504,00
C20	€ 458,00
C21	€ 458,00
C22	€ 458,00
C23	€ 458,00
C24	€ 458,00
C25	€ 458,00
C26	€ 458,00
C27	€ 458,00
C28	€ 458,00

C29	€ 458,00
C30	€ 458,00
C31	€ 504,00
C32	€ 458,00
C33	€ 458,00
C34	€ 458,00
C35	€ 458,00
EOT	€ 501,50
Sfty 30day FU	€ 444,50
Totale	€ 18.182,00

Coorte B (Q6W: Pembro or 1308A)	
SCR	€ 581,00
C1 D1	€ 536,00
C1 D22	€ 444,50
C2 D1	€ 503,00
C2 D22	€ 444,50
C3 D1	€ 503,00
C3 D22	€ 406,50
C4 D1	€ 503,00
C4 D22	€ 406,50
C5 D1	€ 503,00
C5 D22	€ 406,50
C6 D1	€ 503,00
C6 D22	€ 406,50
C7 D1	€ 503,00
C7 D22	€ 406,50
C8 D1	€ 503,00
C8 D22	€ 406,50
C9 D1	€ 503,00
C9 D22	€ 406,50
C10 D1	€ 458,00
C10 D22	€ 406,50
C11 D1	€ 503,00
C11 D22	€ 406,50
C12 D1	€ 458,00
C12 D22	€ 406,50
C13 D1	€ 503,00
C13 D22	€ 406,50
C14 D1	€ 458,00
C14 D22	€ 406,50
C15 D1	€ 503,00
C15 D22	€ 406,50
C16 D1	€ 458,00
C16 D22	€ 406,50
C17 D1	€ 503,00
C17 D22	€ 406,50
EOT	€ 500,50
Sfty 30day FU	€ 489,50

Efficacy FU	€ 264,50
SFU	€ 48,00
Totale	€ 17.274,00

Secondo Corso (Q3W)	
C1 D1 Course 2	€ 707,00
C2 D1 Course 2	€ 674,00
C3 D1 Course 2	€ 674,00
C4 D1 Course 2	€ 674,00
C5 D1 Course 2	€ 674,00
C6 D1 Course 2	€ 674,00
C7 D1 Course 2	€ 674,00
C8 D1 Course 2	€ 674,00
C9 D1 Course 2	€ 674,00
C10 D1 Course 2	€ 674,00
C11 D1 Course 2	€ 674,00
C12 D1 Course 2	€ 674,00
C13 D1 Course 2	€ 674,00
C14 D1 Course 2	€ 674,00
C15 D1 Course 2	€ 674,00
C16 D1 Course 2	€ 674,00
C17 D1 Course 2	€ 674,00
EOT	€ 455,50
Sfty 30day FU	€ 398,50
Efficacy FU	€ 264,50
SFU	€ 48,00
Totale	€ 12.657,50

Secondo Corso (Q6W)	
C1 D1 Course2	€ 500,00
C2 D1 Course2	€ 467,00
C3 D1 Course2	€ 467,00
C4 D1 Course2	€ 467,00
C5 D1 Course2	€ 467,00
C6 D1 Course2	€ 467,00
C7 D1 Course2	€ 467,00
C8 D1 Course2	€ 467,00
C9 D1 Course2	€ 467,00
EOT/Discon Course 2	€ 465,00
Sfty FU Course 2	€ 405,00
Course 2 Efficacy FU	€ 270,00
SFU	€ 52,00
Totale	€ 5.428,00

Per ciascun Screening Failure sarà rimborsato il costo visita pari a € 579,00 (Coorte A) e pari a € 581,00 (Q3W: Pembro o MK1308A) € 581,00 Coorte B (Q6W: MK4280A, MK7684A o MK4830+Pembro) oltre agli importi per le attività diagnostico-strumentali e/o di laboratorio effettivamente eseguite, in accordo al Protocollo.

Parte 2 Costi aggiuntivi per esami diagnostico-strumentali e/o di laboratorio da effettuarsi sulla base del Tariffario vigente presso l'Ente

-Dettaglio dei costi aggiuntivi:

RADIOLOGIA DIAGNOSTICA E INTERVENTISTICA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) SINGOLO DISTRETTO	450,00 €	in alternativa alla TC e se clinicamente indicato
88.91.2	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO, SENZA E CON CONTRASTO	400,00 €	in alternativa alla TC (metodo preferenziale in caso di coinvolgimento SNC)
	T.C. singolo distretto	280,00 €	se clinicamente indicato
73182	T.C. 3 distretti senza e con mdc	576,00 €	allo screening e in accordo al protocollo
73184	T.C. 4 distretti senza e con mdc	720,00 €	se clinicamente indicato
3457	Biopsia Percutanea Con Ecografia	400,00 €	allo screening se non disponibile tessuto di archivio
3469	Biopsia Percutanea Con Tac	600,00 €	
16	Anonimizzazione immagini per invio centralizzato	120,00 €	per revisione centralizzata se applicabile
COSTI ALBERGHIERI			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
2001	Degenza per giorno	500,00 €	per biopsia
ANATOMIA PATOLOGICA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
182	Sezioni in bianco per esami speciali per singola sezione (CAD)	20,00 €	allo screening (20 slides da 4 µm cariche+)
183	Esame istologico (inclusione unica)	250,00 €	in alternativa in caso di biopsia
184	Esame istologico (inclusioni multiple)	500,00 €	
FARMACIA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1050	Contabilità/Gestione farmaco sino a 10 pz e max 2 farmaci	1.000,00 €	una tantum alla firma del contratto
1054	Gestione IWRS - esclusivamente conferma ricezione	250,00 €	
1055	Gestione farmaco a temperatura controllata	200,00 €	
1057	Assegnazione manuale (CAD.)	30,00 €	Per singola dispensazione - solo in caso di indisponibilità del sistema IWRS
1062	Preparazione farmaco da infusione	100,00 €	A preparazione / infusione (si intende allestimento in Farmacia)

1065	Materiale per infusione	20,00 €	a infusione
1068	Eventuale distruzione di Farmaco residuo/scaduto	100,00 €	A procedura, se non ritirato da Sponsor solo previo accordo con Farmacia - Si Intende AVVIO alla distruzione
1070	Gestione logistica del CREDO box (se non ritirato entro 24h e con prenotazione assicurata da Sponsor)	200,00 €	se non ritirato entro 24h e con prenotazione assicurata da Sponsor (se applicabile)
1071	Gestione logistica del CREDO box oltre 24h (Gestione rapporti con corriere da parte Farmacia)	500,00 €	gestione rapporti con corriere da parte Farmacia (se applicabile)
1052	Gestione farmaco oltre i primi 2 (MK-4280A - MK-7684A - MK 4830)	300,00 €	Una tantum alla sottoscrizione del Addendum n. 1 addizionale a Codice 1050 e/o 1051 per ogni Farmaco aggiuntivo
**In merito ai costi destinati alla Farmacia si precisa che: •l' importo relativo alla voce 1050 sarà restituito dall'Ente alla Società mediante nota di credito in caso di mancato arruolamento;			
ATTIVITA' GESTIONE STUDIO OM1			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1001	Compenso forfettario per l'attività di start-up	500,00 €	una tantum alla firma del contratto
1002	Compenso forfettario per l'attività di gestione e conservazione, per i tempi previsti della legge, dei materiali necessari allo svolgimento della Sperimentazione(Trial Master files, CRF etc)	500,00 €	
1009	Attività di conservazione dei materiali oltre il decimo anno per ogni anno	100,00 €	da corrispondere alla close-out visit
1006	Infermiere di ricerca	50,00 €	per visita
ATTIVITA' GESTIONE STUDIO CTC			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1007	Attivazione Studio (Prestudy e attività complementari)	250,00 €	una tantum alla firma del contratto
1008	Chiusura Studio (Riconciliazione dati) una tantum	250,00 €	da corrispondere alla close-out visit
1004	Study Coordinator	70,00 €	per visita
1003	Data Entry	30,00 €	per visita
ATTIVITA' AMMINISTRATIVE			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1013	Predisposizione Contratto	500,00 €	una tantum alla firma del contratto
1015	Attività di fatturazione e gestione incassi	500,00 €	
S.C. MEDICINA DI LABORATORIO			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO	6,40 €	
90.62.2	EMOCROMOCITOMETRICO (EMOCROMO+FORMULA)	9,00 €	

90.74.5	(Ret%) Reticolociti: Conteggio Nel Sangue	14,00 €	
	Totale EMOCROMO	29,40 €	in accordo al protocollo
90.10.4	Bilirubina Totale reflex. Incluso eventuale determinazione della Bilirubina frazionata	3,50 €	
90.24.3	(P) Fosfato Inorganico [S/U/Du]	5,10 €	
90.11.4	(Ca) Calcio Totale [S/U/Du]	3,80 €	
90.05.1	Albumina [S/U/Du/liquido biologico]	6,40 €	
90.16.3	(Crea) Creatinina	3,80 €	
90.13.3	(Cl) Cloruro	3,80 €	
90.27.1	(Gli) Glucosio (S/P/U/Du/Liquido biologico)	3,80 €	
90.40.4	(NA) SODIO [S/U/dU/(Sg)Er]	3,80 €	
90.37.4	(K) POTASSIO [S/U/dU/(Sg)Er]	3,80 €	
90.44.1	Urea [S/P/U/Du]	3,80 €	
90.04.5	(ALT) TRANSAMINASI GPT (ALT)	3,80 €	
90.09.2	(AST) ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST)	3,80 €	
90.23.5	(FALC) FOSFATASI ALCALINA (ALP)	3,80 €	
90.38.5	Proteine [S/U/Du/LB]	3,80 €	
90.10.2	Bicarbonati	2,60 €	
	Totale Biochimica	59,40 €	in accordo al protocollo
90.06.4	(Ami) Amilasi(S/U/liquido biologico/drenaggio)	6,40 €	in accordo al protocollo
90.30.2	Lipasi	9,00 €	In accordo al protocollo
90.27.5	Gonadotropina corionica BHCG- Test gravidanza	35,75 €	in accordo al protocollo
90.27.3	Test Di Gravidanza:Gonadotropina Corionica Urinaria	15,10 €	
90.23.3	Follitropina (FSH)	16,20 €	allo screening per confermare stato di menopausa
90.42.1	Tireotropina (TSH)	18,50 €	
90.43.3	Triiodotironina libera (FT3)	20,90 €	
90.42.3	Tiroxina libera (FT4)	20,90 €	
	Totale Funzionalità Tiroidea	60,30 €	in accordo al protocollo
90.44.3	Urine Esame Chimico Fisico E Microscopico	5,10 €	in accordo al protocollo
90.75.4	(Pt) Tempo Di Protrombina (Pt)	5,80 €	
90.76.1	(Ptt) Tempo Di Tromboplastina Parziale (Ptt)	6,40 €	
	Totale Coagulazione	12,20 €	allo screening e se clinicamente indicato
90.56.3	Antigene carcino embrionario (CEA)	24,40 €	in accordo al protocollo
90.15.2	Ormone corticotropo ACTH	46,50 €	
90.15.3.SC	Cortisolo (S/U)	12,16 €	

MEDICINA NUCLEARE			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
92.18.2	Scintigrafia ossea o articolare	242,28 €	se clinicamente indicato
16	Anonimizzazione immagini per invio centralizzato	120,00 €	per revisione centralizzata se applicabile
CARDIOLOGIA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
89.52.G	ECG Con Intervalli	90,00 €	allo screening e se clinicamente indicato
S.S.D. DAY HOSPITAL ONCOLOGICO			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
2008	Trattamenti di durata > 10 minuti fino a 1 h	150,00 €	tutti i cicli
2005	Trattamenti di durata superiore 1 h fino a 4 h	250,00 €	In accordo al protocollo
LABORATORIO DI FARMACOLOGIA DELLA S.C. ONCOLOGIA MEDICA 1			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
9061	Gestione dei materiali e/o stoccaggi campioni biologici	500,00 €	una tantum alla firma del contratto
9050	Preparazione E Invio Di Sangue A Lab Di Sangue Intero Per Ematologia/Farmacogenetica (per ogni tipo di campione, per ogni timepoint)	20,00 €	blood for genetic analysis, whole blood for "MSI DNA" analysis, blood for RNA analysis, per ctDNA analysis
9052	Separazione plasma/siero, preparazione aliquote e invio a lab centralizzato di campione per Biomarker/CTC/Anticorpi/Farmacodinamica (per ogni tipo di campione, per ogni timepoint)	30,00 €	serum biomarker, ADA MK-1308, ADA MK-3475
9056	Separazione Plasma/Siero, Preparazione Aliquote E Invio A Lab Centralizzato Di Campione Per Farmacocinetica Prelievo Singolo/Multipli per ogni tipo di campione per ogni timepoint	25,00 €	per PK MK-1308, PK MK-3475
9057	Preparazione E Invio A Lab Centralizzati Di Tessuto Tumorale (per ogni invio)	20,00 €	in accordo al protocollo
ENDOSCOPIA			
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
48.24	Sigmoidoscopia con endoscopio flessibile	72,00 €	allo screening se non disponibile tessuto di archivio
45.25	Biopsia [Endoscopia] dell'intestino crasso	350,31 €	

Saranno inoltre corrisposti i seguenti rimborsi:

Visite di follow-up addizionali	222,00 €
Visite di Survival follow-up addizionali o Chiamata Telefonica di Safety al C1D22	52,00 €
Visite non programmate	236,00 €

RECIST	17,00 €
--------	---------

ATTIVITA' AMMINISTRATIVE			alla firma del presente Addendum n. 3
Codice	Prestazioni	€ per Sponsor	
1014	Predisposizione emendamento (ad ogni emendamento richiesto)	250,00 €	
1027	Per ogni emendamento che comporti supporto e modifiche economiche	250,00 €	

Parte 3 Rimborsi spese per i pazienti/accompagnatori inclusi nella Sperimentazione:

NA

A 3. Copertura assicurativa:

- Indicare gli estremi Polizza Compagnia CHUBB European Group SE n. ITLSCQ58344, decorrenza 08.06.2021, scadenza **30.04.2026**, massimali per protocollo € 5.000.000,00 e per persona € 1.000.000,00;
- copertura postuma, Inizio e termine della garanzia (ex art. 17 del Certificato), eventuali franchigie non opponibili al terzo danneggiato.

La garanzia non opera in caso di:

- a) sperimentazioni non regolarmente autorizzate e/o svolte intenzionalmente in maniera difforme da quanto autorizzato dalle autorità competenti;
- b) danni derivanti da intenzionale o consapevole violazione del Protocollo ovvero delle norme che disciplinano le Sperimentazioni cliniche di formulazioni farmaceutiche e/o dispositivi medici;
- c) danni che non siano in relazione causale e diretta con la sperimentazione;
- d) reclami dovuti al fatto che il prodotto in sperimentazione non realizza, o realizza parzialmente, gli scopi terapeutici e/o diagnostici previsti;
- e) danni a donne in stato di gravidanza e/o malformazioni genetiche al feto, se nel Protocollo e nel Consenso Informato non vengono indicati tali rischi e le misure di prevenzione da adottare in relazione alla sperimentazione;
- f) danni derivanti da responsabilità volontariamente assunte dall'Assicurato e non direttamente derivantigli dalla legge

A4. Liquidazione e fatture

Il compenso deve essere liquidato entro 30 giorni dalla data di ricezione della fattura.

La fattura deve essere emessa con cadenza trimestrale secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte della SOCIETA', nella quale verrà indicato il P.O. Number, qualora applicabile.

Ad eccezione di quanto indicato nel presente Addendum n. 3, tutte le altre previsioni contenute nel Contratto, nell'Addendum n. 1 e nell'Addendum n. 2, nonché nell'Allegato A – Budget allegato al Contratto Economico ed ai successivi Addenda nn. 1 e 2, rimangono valide, vincolanti ed invariate; ove le Parti

Page **12** of 13

abbiano dato esecuzione ad attività disciplinate dal presente Addendum n. 3 in data precedente a quella dell'ultima sottoscrizione del presente Addendum n. 3, le prestazioni eseguite *medio tempore* dovranno considerarsi regolamentate dalle previsioni contenute nel presente Addendum n. 3.

Il presente Addendum n. 3 entrerà in vigore a partire dalla data di sua ultima sottoscrizione.

Il presente Addendum n. 3 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 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18.10.2012, n. 179, convertito in Legge 17.12.2012, n. 22. L'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 deve essere versata, nel rispetto della normativa applicabile e sarà assolta a spese della Società per effetto dell'Autorizzazione dell'Agenzia dell'Entrate n. 1480/2022.

Letto, confermato e sottoscritto digitalmente

Per l'Ente

Il Direttore Generale

Dott.ssa Maria Teresa Montella

Firma digitale

Per presa visione ed accettazione

Lo Sperimentatore principale

Dott. Filippo Pietrantonio

Firma digitale

Per la SOCIETÀ

Il Direttore della Ricerca Clinica

Dott.ssa Paola Chiaretta Fattore

Firma digitale

