

EMENDAMENTO 2 AL CONTRATTO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA

Protocollo “Studio di 52 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, multicentrico per valutare l’efficacia e la sicurezza della terapia aggiuntiva con GSK3511294 in partecipanti adulti e adolescenti affetti da asma grave non controllato con fenotipo eosinofilo”

Il presente Emendamento 2 al Contratto di sperimentazione clinica (“Emendamento”) è stipulato tra:

IQVIA RDS Italy Srl (società soggetta, ai sensi dell’art. 2497 del c.c., all’attività di gestione e coordinamento di IQVIA Limited, con sede legale nel Regno Unito), con sede legale in Via Fabio Filzi 29, 20124 Milano, iscrizione al Registro delle Imprese di Milano, Partita I.V.A. 11351910150, nella persona del suo procuratore Dott. Fabrizio Forini, in qualità di CRO (Organizzazione di ricerca a contratto) (di seguito “CRO” o “IQVIA”), in forza dell’incarico ricevuto da GlaxoSmithKline Research & Development Limited (di seguito “GSK” o “Promotore”) in virtù della delega conferita il 26 novembre 2020,

e

l’ **Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari** (di seguito “Ente”), con sede legale in via Ospedale 54, 09124 Cagliari, C.F. e P. IVA n. 03108560925, in persona del Legale Rappresentante, Dott.ssa Chiara Seazzu, in qualità di Direttore Generale,

di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente “la Parte/le Parti”

SI ATTESTA QUANTO SEGUE:

PREMESSO CHE, in data 08 novembre 2021 le Parti hanno stipulato un contratto (di seguito “Contratto”), successivamente emendato in data 18 novembre 2022, per l’esecuzione della sperimentazione clinica intitolata: “*Studio di 52 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, multicentrico per valutare l’efficacia e la sicurezza della terapia aggiuntiva con GSK3511294 in partecipanti adulti e adolescenti affetti da asma grave non controllato con fenotipo eosinofilo*”, Protocollo n. 213744, Eudract n. 2020-003611-10, ;

PREMESSO CHE in data 06 giugno 2022 IQVIA ha presentato al Comitato Etico competente per l’Ente la richiesta di emendamento sostanziale “Protocol Amendment 2 dated 05Apr2022, IMPD, ICFv3”;

PREMESSO CHE in data 05 ottobre 2022 il Comitato Etico competente per l’Ente ha approvato l’emendamento sostanziale sopra citato con Verbale n. 25 All. 3.11;

PREMESSO CHE, a seguito dell’approvazione dell’emendamento sostanziale si rende necessario modificare l’Allegato A del Contratto per aggiornare la Sezione H. Procedure Condizionali (con fattura) e il Budget.

PREMESSO CHE, il Budget sarà emendato in seguito all'Emendamento al protocollo, versione 02, del 05 aprile 2022.

TUTTO CIÒ PREMESSO, in considerazione delle reciproche promesse e intese ivi contenute nel Contratto sopra citato e a fronte di ogni ulteriore equo e valido corrispettivo, il cui avvenuto ricevimento e la cui adeguatezza sono riconosciute con il presente, le Parti convengono di emendare il Contratto come indicato di seguito:

1. Allegato A - BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA

1.1 Sezione H. Procedure condizionali (con fattura) dell'Allegato A è emendato con il presente per aggiungere le procedure condizionali di seguito riportate:

PROCEDURA	<u>Importo della procedura (euro)</u>
Valutazione del broncospasmo: spirometria con reversibilità, somministrazione pre e post-broncodilatatore (aerosol o parenterale), test di funzionalità polmonare (pulmonary function test, PFT), test di funzionalità del polmone (<i>per la spirometria, ripetere il test durante il periodo di run-in, se necessario</i>)	96,00
Gestione dei dispositivi HH/AM3 - all'ora, fino a un massimo di 5 ore per paziente	38,00

2. Budget

Il Budget è modificato con il presente in seguito all'Emendamento al protocollo, versione 02, del 05 aprile 2022, come segue:

L'importo della Visita di screening/Visita 1 viene aggiornato per aggiungere "Analisi delle urine con stick o reagente in compresse per bilirubina, glucosio, emoglobina, chetoni, pH, proteine, peso specifico, qualsiasi numero di questi costituenti (laboratorio locale)", (d'ora in avanti, "Analisi delle urine") e "Configurazione dei dispositivi HH/AM3 - all'ora".

L'importo della Visita 2 è stato aggiornato per aggiungere "ECG singolo a 12 derivazioni: solo interpretazione e referto", (d'ora in avanti, "ECG singolo a 12 derivazioni").

L'importo della Visita 10 è stato aggiornato per aggiungere "ECG singolo a 12 derivazioni" e "Analisi delle urine".

Importo della Visita di uscita/Visita 17 viene aggiornato per aggiungere "Analisi delle urine".

E l'importo del Ritiro dalla visita dello studio viene aggiornato per aggiungere "Analisi delle urine".

Il Budget viene cancellato nella sua interezza per questo mezzo e sostituito dal Budget allegato.

Tutti i termini e le condizioni del Contratto non espressamente emendati dal presente Emendamento rimarranno in vigore ed efficaci.

Il presente Emendamento ha validità dalla data di approvazione del Comitato Etico competente per l'Ente.

A TESTIMONIANZA DI CIÒ, il presente Emendamento è stato perfezionato dalle Parti per il tramite dei rispettivi funzionari debitamente autorizzati alla/e data/e indicata/e di seguito.

Il presente Emendamento viene sottoscritto con firma digitale ai sensi della normativa vigente. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Emendamento, 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.

RICONOSCIUTO E ACCETTATO DA IQVIA RDS Italy Srl:

Firma: _____

Nome e cognome: Dott. Fabrizio Forini

Titolo: Il Procuratore

Data: _____

RICONOSCIUTO E ACCETTATO DA Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari:

Firma: _____

Nome e cognome: Dott.ssa Chiara Seazzu

Titolo: Direttore Generale

Data: _____

PER PRESA VISIONE ED ACCETTAZIONE:

Firma: _____

Nome e cognome: Prof. Stefano Del Giacco

Titolo: Sperimentatore principale

Data: _____

BUDGET

C. TABELLA DEL BUDGET

<u>VISITA</u>	<u>IMPORTO VISITA COMPRESO IL 16% DI SPESE GENERALI (EURO)</u>	<u>IMPORTO PER I MANCATI SUPERAMENTI DELLO SCREENING COMPRESO IL 16% DI SPESE GENERALI (EURO)</u>
VISITA 0 – VISITA DI PRE-SCREENING*	319,00	319,00
VISITA 1 – VISITA DI SCREENING*	802,00	802,00
VISITA 2	708,00	708,00
VISITA 3	357,00	
VISITA 4**	324,00	
VISITA 5**	360,00	
VISITA 6**	340,00	
VISITA 7**	271,00	
VISITA 8**	376,00	
VISITA 9**	271,00	
VISITA 10	694,00	
VISITA 11	393,00	
VISITA 12**	324,00	
VISITA 13**	300,00	
VISITA 14**	376,00	
VISITA 15**	271,00	
VISITA 16**	336,00	
VISITA 17 – VISITA DI USCITA	712,00	
TOTALE PER SOGGETTO	7.534,00	
FOLLOW-UP IN CLINICA***	68,00	
FOLLOW-UP TELEFONICO***	92,00	
RITIRO DALLA VISITA DELLO STUDIO	712,00	
VISITA NON PROGRAMMATA****	217,00	
VISITA A DISTANZA/A DOMICILIO**	191,00	
VISITA DI FOLLOW-UP A DISTANZA/A DOMICILIO***	106,00	

*LA VISITA DI PRE-SCREENING E LA VISITA DI SCREENING POSSONO ESSERE EFFETTUATE NELLO STESSO GIORNO. IN TAL CASO, DEVE ESSERE PAGATO L'IMPORTO DI ENTRAMBE LE VISITE.

**LE VISITE 4-9 E 12-16 POSSONO ESSERE CONDOTTE AL DI FUORI DEL CENTRO DELLO STUDIO CLINICO DA UN PROFESSIONISTA SANITARIO DOMICILIARE. SE CONDOTTE A DISTANZA/A DOMICILIO, TALI VISITE DEVONO ESSERE RIMBORSATE AL CENTRO ALLA TARIFFA DELLA VISITA A DISTANZA/A DOMICILIO.

***LA VISITA DI FOLLOW-UP PUÒ ESSERE CONDOTTA PRESSO IL CENTRO DELLO STUDIO (VISITA PRESSO LA CLINICA), PER TELEFONO O AL DI FUORI DEL CENTRO DELLO STUDIO CLINICO DA PARTE DI UN PROFESSIONISTA SANITARIO DOMICILIARE. SE CONDOTTA PRESSO IL CENTRO DELLO STUDIO CLINICO,

TALE VISITA DEVE ESSERE RIMBORSATA AL CENTRO ALLA TARIFFA RELATIVA AL "FOLLOW-UP IN CLINICA". SE CONDOTTA PER TELEFONO, TALE VISITA DEVE ESSERE RIMBORSATA AL CENTRO ALLA TARIFFA RELATIVA AL "FOLLOW-UP TELEFONICO". SE CONDOTTA A DISTANZA/A DOMICILIO, TALE VISITA DEVE ESSERE RIMBORSATA AL CENTRO ALLA TARIFFA RELATIVA ALLA "VISITA DI FOLLOW-UP A DISTANZA/A DOMICILIO"

****QUESTA VISITA PUÒ ESSERE RIMBORSATA PIÙ DI UNA VOLTA, SE NECESSARIO.

H PROCEDURE CONDIZIONALI (CON FATTURA)

I seguenti costi per le procedure condizionali saranno rimborsati su base aggiuntiva al ricevimento di una fattura, per l'importo indicato nella tabella sottostante (che include le spese generali). Il numero del soggetto e le date delle procedure devono essere inclusi nella fattura per l'emissione del pagamento.

PROCEDURA	Importo della procedura (euro)
Assenso della/del paziente; modulo di consenso per pazienti pediatrici che non hanno l'età legale per firmare un consenso informato; da utilizzare insieme al consenso informato firmato dai genitori come autorizzazione parentale - <i>per le/i pazienti minorenni</i>	19,00
Consenso per esame genomico; consenso per esame del DNA; genetica - <i>per campione facoltativo per la ricerca genetica</i>	22,00
Raccolta di campioni di espettorato - <i>per lo screening dei parassiti, se necessario</i>	22,00
Raccolta di campioni di feci - <i>per lo screening dei parassiti, se necessario</i>	19,00
Uova e parassiti, strisci diretti; concentrazione e identificazione (laboratorio locale) - <i>per lo screening dei parassiti, se necessario</i>	39,00
ECG singolo a 12 derivazioni: solo tracciato - <i>per ulteriori misurazioni, se clinicamente indicato</i>	34,00
Valutazione del broncospasmo: spirometria con reversibilità, somministrazione pre e post-broncodilatatore (aerosol o parenterale), test di funzionalità polmonare (pulmonary function test, PFT), test di funzionalità del polmone (<i>per la spirometria, ripetere il test durante il periodo di run-in, se necessario</i>)	96,00
Spirometria, inclusi rappresentazione grafica, capacità vitale totale e cronometrata, misurazione/i del flusso espiratorio, volume espiratorio forzato (FEV), con o senza ventilazione volontaria massima (MVV), test di funzionalità polmonare (PFT), test di funzionalità del polmone - <i>se necessario per le valutazioni non programmate</i>	59,00
Segni vitali - <i>per ulteriori misurazioni, se clinicamente indicato</i>	36,00
Prelievo di sangue, flebotomia, venipuntura di routine per la raccolta di uno o più campioni, semplice; per il laboratorio centrale e/o laboratorio locale (ematologia con conta dei globuli bianchi; IgE totali; chimica clinica; gravidanza sul siero, se applicabile; anticorpo anti-MPO; anticorpo anti-PR3; ANA; anticorpo anti-dsDNA; complemento C3 e C4; campione per l'immunogenicità; campione per i biomarcatori; campione genetico, se applicabile; sierologia virale, se applicabile; test di sicurezza epatica, se applicabile): Include la preparazione del campione - <i>per campioni aggiuntivi/di sicurezza/ripetuti/non programmati, se necessario</i>	14,00

Manipolazione in laboratorio e/o spedizione di uno o più campioni, semplice; per il laboratorio centrale - <i>per campioni aggiuntivi/di sicurezza/ripetuti/non programmati, se necessario</i>	15,00
Analisi ematologiche (laboratorio locale)	26,00
Emocromo; conta dei reticolociti, manuale (laboratorio locale)	20,00
Gammaglobulina; IgE; totale (laboratorio locale)	44,00
Chimica clinica: comprende albumina; bilirubina, totale; calcio; creatinina; glucosio; fosfatasi, alcalina; potassio; proteine, totali; sodio; alanino aminotransferasi (ALT) (SGPT); aspartato aminotransferasi (AST) (SGOT); azoto ureico (BUN) (laboratorio locale)	52,00
Chimica clinica: bilirubina; diretta (laboratorio locale)	10,00
Chimica clinica: magnesio (Mg) (laboratorio locale)	14,00
Rapporto internazionale normalizzato (INR) (laboratorio locale)	19,00
Gravidanza sul siero, gonadotropina corionica (hCG) (BetahCG); quantitativo (laboratorio locale) - <i>per donne con potenziale di fertilità</i>	24,00
Gonadotropina; ormone follicolo-stimolante (FSH) (laboratorio locale) - <i>per confermare lo stato di post-menopausa</i>	48,00
Estradiolo, estradiolo (Es-1) (Es-2) (E2); sangue, siero (laboratorio locale) - <i>per confermare lo stato di post-menopausa</i>	53,00
Complemento C3 (laboratorio locale)	51,00
Complemento C4 (laboratorio locale)	51,00
Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA) (anticorpo anti-MPO, anticorpo anti-PR3) (laboratorio locale)	39,00
Anticorpo anti-acido desossiribonucleico (DNA) (antiDNase B); anti-dsDNA (laboratorio locale)	64,00
Anticorpi antinucleari (ANA) (laboratorio locale)	59,00
Raccolta delle urine per il laboratorio centrale e/o locale (analisi delle urine, gravidanza delle urine, se applicabile) - <i>per campioni aggiuntivi/di sicurezza/ripetuti/non programmati, se necessario</i>	10,00
Analisi delle urine, con stick o reagente in compresse per bilirubina, glucosio, emoglobina, chetoni, pH, proteine, gravità specifica, un qualsiasi numero di questi costituenti (laboratorio locale)	14,00
Analisi delle urine (AU); solo microscopica (laboratorio locale) - <i>se clinicamente indicato</i>	9,00
Gravidanza sulle urine, gonadotropina corionica (hCG) (BetahCG); qualitativo (laboratorio locale) - <i>per donne con potenziale di fertilità</i>	20,00
Albumina; urina o altra fonte (laboratorio locale) - <i>per rapporto albumina/creatinina delle urine, se necessario</i>	19,00
Creatinina; altra fonte, urina (laboratorio locale) - <i>per rapporto albumina/creatinina delle urine, se necessario</i>	22,00
Eventi avversi seri (SAE)	51,00
Riconferma del consenso; consenso informato ridiscusso con la/lo stessa/o paziente	36,00
Pannello epatite acuta: Include anticorpi anti-epatite A (HAAb), anticorpi IgM; anticorpi anti-core dell'epatite B (HbcAb), anticorpi IgM; antigene di superficie dell'epatite B (HbsAg); anticorpo anti-epatite C (laboratorio locale) - <i>per monitoraggio degli EA epatici, se necessari</i>	104,00
Rilevamento dell'agente infettivo tramite acido nucleico (DNA o RNA); virus dell'epatite C, quantificazione; RNA dell'HCV, quantificazione (laboratorio locale) - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	93,00
Anticorpo; citomegalovirus, IgM (CMV) (laboratorio locale) - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	59,00

Anticorpo; virus di Epstein-Barr (EB), capside virale (VCA) (laboratorio locale) - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	51,00
Anticorpo; epatite E (laboratorio locale) - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	41,00
Rilevamento di agenti infettivi tramite acido nucleico (DNA o RNA); virus dell'epatite B, DNA dell'HBV, quantificazione (laboratorio locale) - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	73,00
Anticorpo; epatite, agente delta, epatite D (laboratorio locale) - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	75,00
Rilevamento di agenti infettivi tramite acido nucleico (DNA o RNA), (ad es., PCR, virus dell'epatite D); quantitativo (laboratorio locale) - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	50,00
Raccolta di campioni per la PK per il laboratorio centrale - <i>per il monitoraggio degli EA epatici e per campioni aggiuntivi/di sicurezza/ripetuti/non programmati, se necessario</i>	23,00
Creatin chinasi (CK) (CPK); totale (laboratorio locale) - <i>per il monitoraggio degli eventi EA epatici, se necessario</i>	13,00
Lattato deidrogenasi (LD) (LDH) (laboratorio locale) - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	14,00
Chimica clinica: glutamil transferasi, gamma (GGT) (GGTP) (laboratorio locale) – <i>anche per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	3,00
Glutamato deidrogenasi (GLDH) (laboratorio locale) - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	17,00
Anticorpo anti-muscolo liscio; ciascun anticorpo (laboratorio locale) - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	39,00
Anticorpi antimitosomi epatici renali; ciascun anticorpo (laboratorio locale) - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	49,00
Gammaglobulina; immunoglobulina G, totale (laboratorio locale) - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	70,00
Livello del farmaco analgesico, non oppioide; 1 o 2 (ad es. acetaminofene) (laboratorio locale) - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	49,00
Ecografia addominale (ecografia) (eco); B-scan e/o in tempo reale limitato (ad es. singolo organo) - diagnostica per immagini del fegato - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	154,00
Interpretazione e refertazione; ecografia, addominale (ecografia) (eco); B-scan e/o in tempo reale limitato (ad es. singolo organo) - diagnostica per immagini del fegato - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	71,00
Risonanza magnetica per immagini, fegato, pancreas (RMI); senza mezzo/i di contrasto - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	1.050,00
Interpretazione e refertazione; risonanza magnetica per immagini, fegato, pancreas (RMI); senza mezzo/i di contrasto - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	78,00
Tomografia assiale computerizzata, addome, addominale (esame TC) (TAC); senza mezzo di contrasto - diagnostica per immagini del fegato - <i>per il monitoraggio degli EA, se necessario</i>	658,00
Interpretazione e refertazione; tomografia assiale computerizzata, addome, addominale (esame TC) (TAC); senza mezzo di contrasto - diagnostica per immagini del fegato - <i>per il monitoraggio degli EA, se necessario</i>	103,00
Tomografia assiale computerizzata, addome, addominale (esame TC) (TAC); con mezzo di contrasto - diagnostica per immagini del fegato - <i>per il monitoraggio degli EA, se necessario</i>	682,00

Interpretazione e refertazione; tomografia assiale computerizzata, addome, addominale (esame TC) (TAC); con mezzo di contrasto - diagnostica per immagini del fegato - <i>per il monitoraggio degli EA, se necessario</i>	202,00
Biopsia del fegato; ago percutaneo: include l'anestesia, esclude le cure preoperatorie e postoperatorie - <i>per il monitoraggio degli EA epatici, se necessario</i>	361,00
Compenso consulente esterno: medico diverso dall'Investigatore principale per esaminare il soggetto della sperimentazione per la sicurezza e gli effetti avversi - <i>consultazione di esperti per la gestione degli EA, se necessario</i>	167,00
Telefonata - per follow-up, se necessario	23,00
Coordinatore dello studio - Compenso orario - personale non in cieco; gestione e somministrazione del prodotto sperimentale (IP), comparatore e placebo - per benralizumab	38,00
Registrazione e formazione per il diario elettronico - per visita - <i>secondo necessità durante tutto lo studio</i>	30,00
Infermiere - all'ora - <i>per osservazione prolungata, se necessario</i>	38,00
Gestione dei dispositivi HH/AM3 - all'ora - fino a un massimo di 5 ore per paziente	38,00