

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

N° 732/2024/DG

Il giorno 13/08/2024

Il Direttore Generale

Marco Bosio

ha adottato la seguente Deliberazione:

OGGETTO:

APPROVAZIONE DELL'EMENDAMENTO N. 1 AL CONTRATTO STIPULATO CON BAYER AG PER LA CONDUZIONE DELLO STUDIO PROFIT DAL TITOLO: STUDIO DI FASE 2, IN DOPPIO CIECO, A GRUPPI PARALLELI A TRE BRACCI DI TRATTAMENTO, PER VALUTARE L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI FINERENONE PIÙ EMPAGLIFLOZIN RISPETTO A FINERENONE O EMPAGLIFLOZIN IN PARTECIPANTI CON MALATTIA RENALE CRONICA E DIABETE DI TIPO 2.

CODICE PROTOCOLLO: BAY CONFIDENCE/21389

CODICE EUDRACT: 2021-003037-11

Introito totale presunto: **€ 3.126,00 oltre IVA di legge**
da contabilizzarsi sul Conto Economico n. **40205007**
del Bilancio d'esercizio anno: **2024-2025**

Fascicolo Generale n°: **3.11.00 - 1/2022**

Ufficio **Sperimentazioni Cliniche**

Il Responsabile del Procedimento: **Carlotta Patrone**

IL DIRETTORE GENERALE

RICHIAMATO il D.Lgs. 30.12.1992, n. 502, a oggetto "Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23.10.1992, n. 421" e s.m.i.;

VISTA la Legge Regionale 11.08.2015 - n. 23 "Evoluzione del sistema sociosanitario lombardo: modifiche al Titolo I e al Titolo II della legge regionale 30.12.2009, n. 33 (Testo unico delle leggi regionali in materia di sanità)";

VISTA, altresì, la Legge Regionale 14.12.2021 n. 22 "Modifiche al Titolo I e al Titolo VII della legge regionale 30 dicembre 2009, n. 33 (Testo unico delle leggi regionali in materia di sanità)";

RICHIAMATA la D.G.R. X/4477 del 10.12.2015 con la quale, in attuazione della L.R. 23/2015, viene costituita l'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Rhodense e definito l'assetto organizzativo della stessa;

ATTESO che l'ASST Rhodense con decorrenza 01.01.2016 è subentrata nella gestione dei rapporti giuridici attivi e passivi della discolta Azienda Ospedaliera G. Salvini;

RICHIAMATA la Deliberazione n. 689 del 23.06.2023, con la quale è stato approvato il "Regolamento per la conduzione delle sperimentazioni cliniche profit e no profit presso l'ASST Rhodense";

PREMESSO che il Responsabile del procedimento riferisce quanto segue:

- con deliberazione n. 1095 del 10.11.2022 è stata autorizzata la SC di Nefrologia – Emodialisi del P.O. di Garbagnate Milanese alla conduzione dello studio profit dal titolo: "Studio di fase 2, in doppio cieco, a gruppi paralleli a tre bracci di trattamento, per valutare l'efficacia e la sicurezza di finerenone più empagliflozin rispetto a finerenone o empagliflozin in partecipanti con malattia renale cronica e diabete di tipo 2". Codice Protocollo: BAY CONFIDENCE/21839. Codice EudraCT: 2021-003037-11, promosso da Bayer AG rappresentata, ai fini della sottoscrizione del contratto, da Labcorp Development, Inc.;
- in data 02.12.2022 è stato sottoscritto il contratto concernente condizioni e modalità per l'esecuzione della sperimentazione in oggetto tra l'ASST Rhodense e Bayer AG;
- a seguito di autorizzazione dell'Emendamento 2 al Protocollo dello Studio da parte del Comitato Etico Coordinatore (CEC) del 20.12.2023, la CRO Fortrea Development, subentrata a Labcorp Development, Inc., con sede legale in 8 Moore Drive, Durham, NC 27709 USA, con nota del 22.04.2024, in atti d'ufficio, ha inviato all'ASST Rhodense formale richiesta di emendamento n. 1 al contratto al fine di adeguare il Budget alla nuova versione del Protocollo;
- con nota del 06.05.2024, in atti d'ufficio, il Dr. Roberto Cimino, dirigente medico della SC Nefrologia/Emodialisi del P.O. di Garbagnate Milanese ha ritenuto di accettare l'Emendamento n. 1 al contratto;
- con successiva nota del 16.05.2024, in atti d'ufficio, il Dr. Roberto Cimino ha inviato la segnalazione che, viste le difficoltà oggettive di arruolamento, condivise da tutti i Centri coinvolti nello studio, il numero effettivo di pazienti sarà di 6;

- l'emendamento n. 1 al contratto per la conduzione della Sperimentazione Clinica di cui trattasi prevede la sostituzione dell'Allegato A – Budget, la cui nuova versione riconosce per la ripetizione dello screening, precedentemente non previsto, un importo pari a € 521,00 per ciascun paziente arruolato (fino ad un massimo di 6 pazienti);
- con deliberazione n. 689 del 26.03.2023 questa ASST Rhodense ha adottato il Regolamento per la conduzione delle sperimentazioni cliniche;

ATTESO che il Responsabile del procedimento ritiene di proporre l'emendamento 1 al contratto che sostituisce, in toto, l'Allegato A – Budget;

RILEVATO che, in conseguenza di un'azione intenzionale malevola esterna, a decorrere dal 6 giugno u.s. è venuta meno la possibilità di accedere al sito web aziendale e pertanto la pubblicazione on line dei provvedimenti amministrativi è garantita mediante il sito web aziendale provvisorio;

PRESO ATTO che il Dirigente Responsabile della SS Gestione Operativa NextGenerationEU, in qualità di Responsabile del procedimento, con la sottoscrizione della proposta di deliberazione di cui trattasi ne attesta la legittimità, la regolarità tecnica, formale e sostanziale;

RITENUTO di far proprie le proposte del Responsabile del procedimento in relazione a quanto sopra riferito;

VISTO il parere di regolarità contabile rilasciato dal Direttore della SC Bilancio, Programmazione Finanziaria e Contabilità, agli atti dell'Ufficio proponente;

ACQUISITO il parere favorevole del Direttore Sanitario e, per quanto di propria competenza, ai sensi dell'art. 3 comma 1 quinquies del D.Lgs n. 502/92 e s.m.i. il parere del Direttore Amministrativo e, vista la L. R. n. 23/2015, del Direttore Sociosanitario;

DELIBERA

Per le motivazioni espresse in premessa e che qui si intendono integralmente riportate:

- 1. di approvare** l'emendamento n. 1 al contratto per la conduzione della sperimentazione indicata in oggetto che prevede la sostituzione in toto dell'Allegato A – Budget;
- 2. di procedere** alla sottoscrizione del suddetto emendamento (primo emendamento) allegato quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento (All.1);
- 3. di dare atto** che, con l'emendamento n. 1 al contratto viene riconosciuto un importo massimo di € 521,00 a paziente per la ripetizione dello screening, fino a 6 pazienti arruolati, così come dichiarato dallo sperimentatore principale con nota del 16.05.2024, in atti d'ufficio;
- 4. di precisare** che, secondo quanto previsto dalla deliberazione n. 689 del 26.03.2023, le somme dovute dallo sponsor saranno destinate come di seguito indicato:
 - **70%** a favore della Struttura a cui appartiene lo Sperimentatore Principale (Fondo Struttura Complessa- Struttura Semplice – Struttura Semplice Dipartimentale);
 - **30%** quale incremento del Fondo Aziendale;

La quota relativa al Fondo Aziendale è destinata all'allocazione di risorse volte al finanziamento, a mero titolo esemplificativo: sperimentazioni cliniche spontanee no

profit senza finalità di lucro, borse di studio, percorsi formativi sul territorio nazionale o estero, attività formative del personale, acquisto di apparecchiature e dispositivi. La gestione del fondo sopra citato è in capo alla Direzione Sanitaria Aziendale;

- 5. di prevedere** che gli introiti derivanti dal presente provvedimento, modificati come al precedente punto 3, saranno contabilizzati tra i ricavi dei bilanci degli esercizi di competenza, al conto 40205007 "Sperimentazioni Farmaci – Studi Finalizzati", in ragione dell'attività effettivamente svolta;
- 6. di dare atto** che, richiamato quanto in premessa, la pubblicazione online del presente provvedimento viene garantita mediante il sito web aziendale provvisorio;
- 7. di dare atto**, che l'esecuzione del presente provvedimento è affidata al Responsabile del procedimento, il quale ne comunicherà l'avvenuta approvazione alle Strutture interessate per l'adempimento delle rispettive competenze, così come individuate nel P.O.A.S. aziendale.

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO (*)

(Paola Bianco)

IL DIRETTORE SANITARIO (*)

(Giorgia Saporetti)

IL DIRETTORE SOCIO SANITARIO (*)

(Emiliano Gaffuri)

IL DIRETTORE GENERALE (*)

(Marco Bosio)

**Documento informatico firmato digitalmente
ai sensi del Testo Unico D.P.R. 28 dicembre 2000 n. 445 e del D.Lgs. 7 MARZO 2005 n. 82
e norme collegate, il quale sostituisce il testo cartaceo e la firma autografa*

<p style="text-align: center;">PRIMO EMENDAMENTO AL CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI</p>	<p style="text-align: center;">FIRST AMENDMENT TO CLINICAL INVESTIGATION AGREEMENT FOR THE DRUGS</p>
<p>Il PRIMO EMENDAMENTO è efficace dalla data dell'ultima firma ("Data di entrata in vigore") tra:</p> <p>Bayer AG, con sede in Muellerstrasse 178, 13353 Berlino, Germania, P. IVA n. 123659859 (d'ora innanzi denominata "Bayer" o "Promotore"), rappresentata ai fini del presente contratto da Fortrea Inc., con sede legale in 8 Moore Drive, Durham, NC 27709, USA, C.F. 22-3265977, in persona del procuratore speciale, Dott.ssa Daniela Antonietta Desolina Zaolino, Associate Director Site Agreements (d'ora innanzi denominata "CRO"), in forza di idonea procura conferita in data 08 Dicembre 2021</p> <p style="text-align: center;">E</p> <p>ASST Rhodense (d'ora innanzi denominato/a "Ente"), con sede legale in Viale Forlanini, 95 – 20024 Garbagnate Milanese C.F. e P. IVA n. 09323530965, in persona del Legale Rappresentante, Dr. Marco Bosio, in qualità di Direttore Generale</p> <p>CONSIDERANDO che in data 02 Dicembre 2022-Bayer e l'Ente hanno stipulato un Contratto per la Conduzione della Sperimentazione Clinica su Medicinali (di seguito l'"Accordo" o il "Contratto") intitolata "Studio di fase 2, in doppio cieco, a gruppi paralleli a tre bracci di trattamento, per valutare l'efficacia e la sicurezza di finerenone più empagliflozin rispetto a finerenone o empagliflozin in partecipanti con malattia renale cronica e diabete di tipo 2", Protocollo v. n. 2, incorporato nel presente documento come riferimento;</p> <p>PREMESSO CHE, Fortrea, precedentemente nota come Labcorp Drug Development Inc, ha cambiato il suo nome in Fortrea Inc. attraverso una modifica ai suoi documenti societari e questo Primo Emendamento riflette il cambio nome della parte contraente a seguito del cambio di nome;</p>	<p>This FIRST AMENDMENT is made effective as of last day of signature ("Effective Date") by and between:</p> <p>Bayer AG, with its offices in Muellerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany, VAT No. 123659859 (hereinafter named "Bayer" or "Sponsor"), represented in the present act by Fortrea Inc., with main offices in 8 Moore Drive, Durham, NC 27709, USA, Fiscal Code 22-3265977 (hereinafter named "CRO"), in the person of its special attorney, Daniela Antonietta Desolina Zaolino, Associate Director Site Agreements, as per suitable power of attorney dated 08 December 2021</p> <p style="text-align: center;">AND</p> <p>ASST Rhodense (hereinafter the "Entity"), headquartered in Viale Forlanini, 95 – 20024 Garbagnate Milanese, tax code and VAT no. 09323530965, through its Legal Representative Dr.Marco Bosio, in the capacity of General Director</p> <p>WHEREAS Bayer and Institution entered into the Clinical investigation agreement for the drugs with an effective date of 02 December 2022 (hereinafter the Agreement), as amended, relating to clinical trial services (the "Agreement") in connection with Sponsor clinical trial entitled, "A parallel-group treatment, Phase 2, doubleblind, three-arm study to assess efficacy and safety of finerenone plus empagliflozin compared with either finerenone or empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes. ("Study") according to Sponsor's protocol number 2 incorporated herein by reference ("Protocol"); and</p> <p>WHEREAS, Fortrea Inc. was formerly known as Labcorp Drug Development Inc. and changed its name to Fortrea through an amendment to its organizational documents and this First Amendment reflects the new party name following the name change;</p>

<p>PREMESSO CHE le parti desiderano modificare il Contratto per modificare il budget a causa della nuova versione 2 del Protocollo;</p> <p>TUTTO CIÒ PREMESSO, in considerazione degli accordi reciproci del sottoscritto e a fronte di adeguato corrispettivo, le parti convengono di modificare l'Accordo come segue:</p> <ol style="list-style-type: none">1. A partire dalla data di attuazione del Protocollo Versione 2,, Budget/ Allegato A - BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA" allegato all'Accordo è cancellato nella sua interezza e sostituito con l'allegato 1 intitolato "Allegato A - BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA" allegato al presente Primo Emendamento2. Il Budget ha effetto a partire dalla data di attuazione del Protocol Amendment 2, 9 gennaio 2024.3. I riferimenti alla precedente denominazione sociale di Fortrea sono modificati per fare riferimento alla nuova denominazione sociale a seguito del cambio di denominazione nell'Accordo attualmente in vigore.4. Ogni parola e termine utilizzato nel presente Emendamento, ma non definito, ha il significato specificato nell'Accordo, a meno che non si applichi una chiara interpretazione contraria.5. Le comunicazioni a Fortrea ai sensi del Contratto devono essere inviate a: Fortrea Inc. 8 Moore Drive, Durham, Carolina del Nord 27709 Stati Uniti Con una copia a Fortrea Legal Department 8 Moore Drive, Durham, NC 27709 USA6. Ad eccezione di quanto specificamente stabilito nel presente documento, tutti gli altri termini e condizioni contenuti nel Contratto rimarranno in vigore a tutti gli effetti. Salvo diversamente definito nel presente Emendamento, i termini in maiuscolo utilizzati nel presente documento avranno lo stesso significato definito nel Contratto.	<p>WHEREAS, the parties desire to further amend the Agreement in order to revise the budget in accordance with 2 of the Protocol</p> <p>NOW, THEREFORE, in consideration of the mutual agreements of the undersigned and for good and valuable consideration, the parties hereto agree to amend the Agreement as follows:</p> <ol style="list-style-type: none">1. From the implementation date of Protocol version 2, Budget/ ANNEX A - BUDGET ANNEXED TO FINANCIAL AGREEMENT attached to the Agreement is deleted in its entirety and replaced with annex 1 titled "ANNEX A - BUDGET ANNEXED TO FINANCIAL AGREEMENT" attached to this First Amendment.2. The Budget is effective as of implementation date of Protocol Amendment_2, 9 January 2024.3. References to Fortrea's former company name are amended to refer to the new company name following its name change in the Agreement which is currently in force.4. Each word and term used in this Amendment, but not defined, has the meaning specified in the Agreement unless a clear contrary interpretation otherwise applies.5. Notices to Fortrea shall be sent to: Fortrea Inc. 8 Moore Drive, Durham, NC 27709 USA With a copy to: Fortrea Legal Department 8 Moore Drive, Durham, NC 27709 USA6. Except as specifically set forth herein, all other terms and conditions contained in the Agreement shall remain in full force and effect. Unless otherwise defined in this Amendment, capitalized terms used herein shall have the same meaning defined in the Agreement.
---	--

IN WITNESS WHEREOF, duly authorized representatives of the parties have executed and delivered this Agreement as of the Effective Date written above.

Protocol Ref: 21839
Fortrea Ref:8464397

IN FEDE DI CIÒ, i rappresentanti delle parti debitamente autorizzati hanno eseguito e consegnato il presente Accordo a partire dalla Data di efficacia scritta sopra.

Per il Promotore, la CRO / For the Sponsor, CRO
Il Procuratore Speciale/ The Special Attorney
Il Procuratore Speciale/The Special Attorney
Dott.ssa Daniela Antonietta Zaolino -Associate Director
Site Agreements

For the Entity/Per l'Ente
Il Direttore Generale / General Director
Dr. Marco Bosio
Firma/Signature _____
Data/Date _____

Per presa visione, lo Sperimentatore Principale / As
acknowledgement, the Investigator
Dr. Roberto Cimino
Firma/Signature _____
Data/Date _____

ALLEGATO 1/ANNEX 1

ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA	ANNEX A - BUDGET ANNEXED TO FINANCIAL AGREEMENT
<p>A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione</p> <ul style="list-style-type: none">- Titolo Protocollo “Studio di fase 2, in doppio cieco, a gruppi paralleli a tre bracci di trattamento, per valutare l’efficacia e la sicurezza di finerenone più empagliflozin rispetto a finerenone o empagliflozin in partecipanti con malattia renale cronica e diabete di tipo 2”.- Numero Eudract 2021-003037-11- Fase dello studio 2,- Codice Protocollo, Versione e data, 21839, V.2, 23 ottobre 2023- Promotore Bayer AG, 51368 Leverkusen, Germany, Nicola Lissi nicola.lissi@bayer.com, +39049 8721847- CRO Fortrea Drug Development, Inc., 10 Moore Drive, Durham, NC USA.- Sperimentatore Principale: Dr. Roberto Cimino- Numero di pazienti previsti a livello internazionale, nazionale e nel centro (<i>l’arruolamento è di tipo competitivo</i>): 807 a livello internazionale, 90 a livello nazionale e 9 nel centro- Durata dello studio: Circa 30 novembre 2025- . <p>A2. Oneri e compensi</p> <p>Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nello studio</p> <ul style="list-style-type: none">- Oneri fissi per il Comitato Etico (<i>allegare copia bonifico bancario</i>) (Centro coordinatore sperimentazione farmacologiche, Centro satellite sperimentazioni farmacologiche, Emendamenti)- Fornitura del/i Medicinale/i Sperimentale/i e/o di ogni altro materiale in sperimentazione o necessario allo svolgimento della stessa affinché	<p>A1. Reference information for the Trial</p> <ul style="list-style-type: none">- Title of Protocol “A parallel-group treatment, Phase 2, double-blind, three-arm study to assess efficacy and safety of finerenone plus empagliflozin compared with either finerenone or empagliflozin in participants with chronic kidney disease and type 2 diabetes”.- Eudract number 2021-003037-11.- Study phase 2.- Protocol code, version and date, 21839, V. 2, 23 October 2023- Sponsor Bayer AG, 51368 Leverkusen, Germany, Nicola Lissi nicola.lissi@bayer.com, +39049 8721847- CRO Fortrea Drug Development, Inc., 10 Moore Drive, Durham, NC USA.- Principal Investigator Dr. Roberto Cimino- Number of patients expected at international, national and centre level (<i>the enrolment is competitive</i>): 807 at an international level, 90 at a national level and 9 at the center level.- Duration of study: around 30 November 2025. <p>A2. Costs and payments</p> <p>Part 1 - Fixed costs and payment per patient included in the study</p> <ul style="list-style-type: none">- Fixed costs for the Ethics Committee (<i>attach copy of the bank transfer</i>) (Coordinating centre for drug trials, satellite centre for drug trials, Amendments)- Supply of the Trial Drug(s) and/or of any other materials required for the trial in order to avoid extra costs for the National Health Service (diagnostics kits, medical devices, etc.).- Gross payment per patient included in the study: € 2.978,⁰⁰ for Part A and € 2.928,⁰⁰ for Part B

<p>non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. (kit diagnostici, dispositivi medici, ecc.).</p> <ul style="list-style-type: none">- Compenso lordo a paziente incluso nello studio: € 2.978,⁰⁰ per la Parte A, e di € 2.928,⁰⁰ per la Parte B- Tutti i costi rimborsabili relativi allo studio, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nello studio, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN . <p>A 3. Copertura assicurativa:</p> <ul style="list-style-type: none">- N. polizza: 390-01579967-14425- Decorrenza: Ore 00.00 del 01/06/2022- Scadenza: Ore 24.00 del 30/05/2025- Massimali per protocollo e per persona: Massimale per Protocollo € 7.500.000,00 e Massimale per Paziente € 1.000.000,00- Copertura postuma: La copertura s'intende valida ed operante per i danni provocati da fatti verificatisi durante il periodo di validità del presente contratto, purché tali danni si siano manifestati non oltre 24 mesi dal termine della sperimentazione, e per essi sia stata presentata richiesta di risarcimento non oltre 36 mesi dal termine della sperimentazione stessa.- Franchigie: Nessuna- Esclusioni:<ul style="list-style-type: none">a) per sperimentazioni non regolarmente autorizzate e/o svolte intenzionalmente in maniera difforme da quanto autorizzato dalle Autorità competenti;b) per i danni che non siano in relazione causale, nei termini stabiliti dalla legge 211/2003 e successivi Decreti di attuazione, con la sperimentazione assicurata;c) per reclami dovuti al fatto che la formulazione farmaceutica soggetta a sperimentazione non realizza gli scopi curativi previsti;d) per danni a donne in stato di gravidanza e/o per malformazioni genetiche al feto, se nel protocollo e nel consenso informato non vengono indicate le misure di prevenzione da adottare durante la sperimentazione;e) per danni genetici e per infermità genetiche e/o ereditarie;f) per reclami derivanti dall'uso di sistemi, macchinari e sostanze chimiche o nucleari che non sono a norma di legge;	<p>All the reimbursable costs of the study, including those covered by the contribution per patient involved, shall not lead to any extra costs payable by the National Health Service.</p> <p>A 3. Insurance cover:</p> <ul style="list-style-type: none">- Policy number: 390-01579967-14425- Start date: 00.00H of the 1st June 2022- Expiry date: 24.00H of the 30 May 2025- Cover limits for each protocol and patient: € 7.500.000,00 per Protocol and € 1.000.000,00 per patient- Posthumous coverage: The coverage is considered valid and effective for damages caused by events occurring during the period of validity of this contract, provided that such damages occurred no later than 24 months from the end of the trial, and for them a request for compensation has been submitted no later than 36 months from the end of the trial itself.- Deductible: The insurance is not subject to the application of a deductible.- Exclusions:<ul style="list-style-type: none">a) for experiments not regularly authorized and / or intentionally carried out in a manner different from that authorized by the competent Authorities;b) for damages that are not causally related, within the terms established by law 211/2003 and subsequent implementation decrees, with the insured trial;c) for complaints due to the fact that the pharmaceutical formulation subject to experimentation does not fulfill the intended curative purposes;d) for damage to pregnant women and / or genetic malformations of the fetus, if the prevention measures to be adopted during the experiment are not indicated in the protocol and in the informed consent;e) for genetic damage and genetic and / or hereditary infirmities;f) for complaints arising from the use of chemical or nuclear systems, machinery and substances that are not in accordance with the law;
--	---

<p>g) per reclami dovuti ad immunodeficienza acquisita da HIV o ad errata e/o mancata diagnosi di tale sindrome; h) per i danni derivanti dai seguenti prodotti farmaceutici:</p> <p>A. STILBESTROL/ D.E.S. B. PRIMIDONE C. FLUOXETINE D. PHENYLPROPANOLAMINE E. METHYLPHENIDATE F. TROGLITAZONE G. GEMFIBROZIL H. CERIVASTATIN I. ISOTRETINOIN</p>	<p>g) for complaints due to acquired immunodeficiency from HIV or to incorrect and / or non-diagnosis of this syndrome; h) for damages resulting from the following pharmaceutical products:</p> <p>A. STILBESTROL / D.E.S. B. PRIMIDONE C. FLUOXETINE D. PHENYLPROPANOLAMINE E. METHYLPHENIDATE F. TROGLITAZONE G. GEMFIBROZIL H. CERIVASTATIN I. ISOTRETINOIN</p>
<p>A 4 .DEFINIZIONI (se non diversamente definite nel Protocollo):</p>	<p>A 4. DEFINITIONS (unless otherwise defined in the Protocol):</p>
<p>- “Soggetto valutabile” – Soggetto partecipante allo Studio che è stato sottoposto a screening e arruolato in conformità con il Protocollo, che ha ricevuto almeno una dose di farmaco in studio e ha aderito alle procedure mediche previste dal Protocollo. Questa definizione include i soggetti partecipanti allo Studio che hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi o per qualsiasi altro motivo la cui responsabilità non sia attribuibile al Centro sperimentale e/o all’Istituto e/o allo Sperimentatore, o soggetti partecipanti allo Studio la cui interruzione sia dovuta a decesso durante lo Studio.</p>	<p>- “Evaluable Subject” – A Study subject who was screened and enrolled in accordance with the Protocol, received at least one dose of study medication and adhered with the procedures requested by the Protocol. This includes Study subjects who are withdrawn by reason of adverse event or any other reason that is not the responsibility of Investigative Site and/ or Institution and/or Investigator or Study subjects who withdraw due to death, during the Study.</p>
<p>- “Mancati superamenti dello screening” - I mancati superamenti dello screening sono definiti come soggetti partecipanti allo Studio sottoposti a screening che, seguendo i requisiti di screening del Protocollo, non hanno soddisfatto i criteri di inclusione ed esclusione e sono stati ritenuti non idonei a partecipare allo Studio in base ai risultati delle procedure mediche e/o delle valutazioni richieste dal Protocollo prima di ricevere la prima dose del farmaco in Studio.</p>	<p>- “Screen failures” - Screen Failures are defined as screened Study subjects who, following the Protocol screening requirements, did not fulfil inclusion and exclusion criteria and were deemed ineligible to participate in the Study based on the results from Protocol required procedures and/or assessments prior to receiving their first dose of Study drug.</p>
<p>A 5. Pagamento per la visita</p>	<p>A.5 Payment Per Visit</p>
<p>- Il Centro sperimentale e/o l’Istituto e lo Sperimentatore comprendono e convengono che i termini e gli importi menzionati nel presente Allegato A coprono qualsivoglia</p>	<p>- Investigative Site and/ or Institution and Investigator understand and agree that the terms and amounts mentioned in this Annex A cover any and all fees to Investigative Site and/</p>

compenso al Centro sperimentale e/o all'Istituto e allo Sperimentatore, inclusi eventuali costi che devono essere stanziati dal Centro sperimentale e/o dall'Istituto o dallo Sperimentatore per qualsiasi altro reparto o per il Personale della ricerca per costi e spese sostenuti nella conduzione dello Studio.	or Institution and Investigator, including any costs which are to be allocated by Investigative Site and/ or Institution or Investigator to any other involved department or Research Staff for costs and expenses incurred in performance of the Study.
- Le violazioni importanti e invalidanti del Protocollo non saranno oggetto di rimborso ai sensi del presente Contratto o tramite i termini stabiliti nell'Allegato A.	- Major, disqualifying Protocol violations will not be payable under this Agreement or through any terms set forth within Annex A.
A 6. Voci soggette a condizione/fatturabili	A.6 Conditional/Invoiceable items
- Fortrea pagherà il Beneficiario indicato di seguito in conformità ai termini specificati nel presente Allegato A.	- Fortrea shall pay the Payee indicated below in accordance to the terms specified in this Annex A.
Tabella 1: Procedure mediche soggette a condizioni e/o fatturabili	Table 1: Conditional and/or Invoiceable Procedures

Conditional (Invoiced) Items / Voci soggette a condizione (fatturate)	Estimated qty per Subject / Qtà stimata per soggetto	Unit cost / Costo unitario	Unit cost with O/H / Costo unitario con spese generali (O/H)
Re-consent / Nuovo consenso	all will be reimbursed saranno tutti rimborsati	32	37
SAE, per event / EAG (evento avverso grave), per evento	all will be reimbursed saranno tutti rimborsati	51	59
Additional 12-lead ECG (includes tracing, interpretation and report), if clinically indicated / Ulteriore ECG a 12 derivazioni (con tracciato, interpretazione e referto), se indicato clinicamente	1	47	55
Local laboratory Serum/plasma K+ : re-test at Visit 2 and Unscheduled visit if applicable /	2	8	9

K+ siero/plasma presso il laboratorio locale: ripetizione del test alla Visita 2 e alla Visita non programmata, se applicabili			
Local laboratory retest: eGFR (serum creatinine): re-test at Visit 2 and Unscheduled Visit if applicable / Ripetizione del test presso il laboratorio locale: eGFR (creatinina sierica): ripetizione del test alla Visita 2 e alla Visita non programmata, se applicabili	2	10	12
Additional Blood collection for Central laboratory tests (includes as applicable: UACR (Serum potassium (K+), eGFR (serum creatinine), if re-assessment is needed at Screening / Prelievo di sangue aggiuntivo per i test di laboratorio centrale (compresi, ove applicabile: UACR (potassio sierico (K+), eGFR (creatinina sierica), se è necessaria una rivalutazione allo screening	1	11	13
Additional Lab handling and shipping of Central lab samples, if re-assessment is needed / Ulteriore manipolazione di laboratorio e spedizione dei campioni di laboratorio centrale, se è necessaria una rivalutazione	1	12	14
Urine samples collection for Central laboratory tests (includes as applicable: UACR (urinary creatinine, albumin), if re-assessment is needed / Raccolta di campioni di urine per i test di laboratorio centrale (inclusi, ove applicabile: UACR [creatinina urinaria, albumina]), se è necessaria una rivalutazione	1	9	10

* Tutti gli importi di cui sopra sono in EURO	* All amounts above are in EUROS
Tali procedure di cui sopra potranno essere esigibili solo in conformità al Protocollo quando:	These procedures above may be payable only in accordance to the Protocol when:

(a) Valutazioni programmate che non sono state incluse nel compenso per soggetto partecipante allo Studio	(a) Planned assessments that have not been included in the per Study subject fee
(b) È necessario ripetere l'esame che non rientra nel programma delle visite del soggetto partecipante allo Studio	(b) Re-testing is required that falls outside of the Study subject Visit schedule
(c) Le valutazioni devono essere eseguite nell'ambito delle Visite non programmate e non rientrano negli importi indicati di seguito.	(c) Assessments have to be performed as part of Unscheduled Visits and are not paid in the amounts set below.

A7. Visite non programmate	A7. Unscheduled Visits
Le visite non programmate saranno pagate fino a un massimo di 273 euro per visita. La visita non programmata per l'aggiustamento della dose di finerenone sarà pagata fino a un massimo di 99 euro per visita.	Unscheduled Visits will be paid up to a maximum value of 273 Euros per visit. Unscheduled visit for Finerenone Dose Adjustment will be paid up to a maximum value of 99 Euros per visit.
A8. Mancato superamento dello screening	A8. Screen Failures
Il pagamento per i mancati superamenti dello screening sarà effettuato fino a un massimo di un (1) mancato superamento dello screening ogni due (2) soggetti partecipanti allo studio e fino all'importo massimo di 521 euro per mancato superamento dello screening. Non sarà effettuato alcun pagamento aggiuntivo per mancato superamento dello screening senza previo	Payment for Screen Failures shall be made up to a maximum of one (1) screen failure per every two (2) enrolled study subjects and up to the maximum amount of 521 Euros per screen failure. No additional Screen Failure payment shall be made without prior written approval from Sponsor and/or Fortrea.

consenso per iscritto da parte dello Sponsor e/o Fortrea.											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Screen Failures</th> <th>Max. qty per site</th> <th>Unit cost</th> <th>Unit cost with O/H</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Screen Failure</td> <td>1 per every 2 enrolled patients</td> <td>449</td> <td>521</td> </tr> </tbody> </table>				Screen Failures	Max. qty per site	Unit cost	Unit cost with O/H	Screen Failure	1 per every 2 enrolled patients	449	521
Screen Failures	Max. qty per site	Unit cost	Unit cost with O/H								
Screen Failure	1 per every 2 enrolled patients	449	521								
<p>Ripetizione dello screening Se necessario, sarà fornito un massimo di un (1) rescreeing per paziente dello Studio. Il rescreeing sarà pagato fino a un massimo di 521 euro.</p>		<p>Rescreeing A maximum of one (1) rescreen shall be provided per Study patient, if required. Rescreeing will be paid up to a maximum of 521 eur.</p>									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Screen Failures</th> <th>Max. qty per site</th> <th>Unit cost</th> <th>Unit cost with O/H</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Screen Failure</td> <td>1</td> <td>449</td> <td>521</td> </tr> </tbody> </table>				Screen Failures	Max. qty per site	Unit cost	Unit cost with O/H	Screen Failure	1	449	521
Screen Failures	Max. qty per site	Unit cost	Unit cost with O/H								
Screen Failure	1	449	521								
A9. Costi del Centro sperimentale e/o dell'Istituto		A9. Investigative Site and/ or Institution Fees									
I costi del Centro sperimentale e/o dell'Istituto comprendono i costi sostenuti dal Centro sperimentale o dall'Istituto per la conduzione delle attività necessarie all'avviamento, alla manutenzione e alla chiusura del centro.		Investigative Site and/ or Institution Fees include costs incurred by the Investigative site or Institution to conduct activities necessary for initiation, maintenance and closure of the site.									
Il pagamento dei costi del Centro sperimentale e/o dell'Istituto verrà effettuato a completamento delle attività e in conformità ai termini stabiliti di seguito.		Payment for Investigative Site and/ or Institution Fees shall be made upon completion of such activities and in accordance with terms set forth below.									

Tabella 2. Costi del Centro sperimentale e/o dell'Istituto	Table 2. Investigative Site and/ or Institution Fees
---	---

Institution Fees (Invoiced Items)	Max Qty per Site	Unit Cost	Max. Total Cost per Site
Pharmacy set-up fee (Farmacia compenso di avvio)	1	1,250	1,250
Pharmacy Storage costs (Farmacia costi di magazzino)	1	500	500
Document Storage, Archiving (Conservazione documentazione e Archiviazione)	1	1,000	1,000
Total Institution Fees			€ 2,750

A10. Spese generali, IVA e altre imposte, costi e importi fissi	A10. Overheads, VAT and other taxes, costs & fixed amounts
Tutti gli importi concordati sono NETTI e con esclusione dell'imposta sul valore aggiunto (IVA). L'IVA e altre imposte sulle vendite, se applicabili, devono essere indicate separatamente su una fattura valida. Il pagamento non sarà soggetto ad alcuna ritenuta alla fonte. Nei limiti della normativa applicabile, sarà responsabilità del Beneficiario dichiarare tali redditi e Fortrea non sarà tenuta a versare alcun tipo di imposta.	All agreed upon amounts are NET and Value Added Tax (VAT) is excluded. VAT or other sales taxes, if applicable, shall be shown separately on valid invoice. The payment will not be subject to withholding tax. In the limit of applicable regulation, it is the responsibility of the Payee to declare this income and Fortrea is not liable for any taxes due.
Tutte le altre imposte, i costi e gli importi fissi sono inclusi nei pagamenti descritti nel dettaglio nell'Allegato A. Il Centro	All other taxes, costs and fixed amounts are included in the payments detailed within Annex A. Investigative Site and/ or

<p>sperimentale e/o l'Istituto, lo Sperimentatore e/o il Beneficiario sono responsabili del pagamento di tutte le imposte e i tributi alle autorità di competenza. Se il Centro sperimentale e/o l'Istituto, lo Sperimentatore e/o il Beneficiario non dovessero corrispondere le imposte locali, federali o nazionali e gli oneri previsti dalle normative locali, federali o nazionali, Fortrea non sarà responsabile di tale mancanza.</p>	<p>Institution, Investigator, and/or Payee are responsible for the payment of all taxes and levies to the relevant authorities. If Investigative Site and/ or Institution, Investigator, and/or Payee fails to comply with the national, local, federal or any other taxes and charges required per local, federal or national law, Fortrea will not be responsible for that failure.</p>
<p>Tutti i compensi di cui al presente Allegato A includono eventuali spese generali sostenute dall'Istituto, ove applicabile.</p>	<p>All fees in this Annex A are inclusive of any overheads incurred by Institution where applicable.</p>
<p>A11. Termini di pagamento</p>	<p>A11. Payment Terms</p>
<p>(a) In considerazione delle prestazioni del Centro sperimentale e/o dell'Istituto e dello Sperimentatore ai sensi del presente Contratto, Fortrea, a ricevimento dei fondi da parte dello Sponsor, accetta di pagare la retribuzione indicata nel Paragrafo A2 con cadenza mensile per i servizi resi nel mese precedente, in conformità alle strutture finanziarie stabilite nel presente Contratto sulla base dei dati inseriti nel modulo di raccolta dati elettronico (eCRF).</p>	<p>(a) In consideration of the performance of Investigative Site and/ or Institution and Investigator under this Agreement, Fortrea, upon receipt of funds from Sponsor, agrees to pay the remuneration indicated in Section A2 monthly for services rendered in the previous month in accordance with the financial structures as set forth within this Agreement based on data entered in the eCRF.</p>
<p>(b) Il pagamento per voci soggette a condizione/fatturabili nel Paragrafo A6 verrà corrisposto previa ricezione di fattura valida e dettagliata e di ogni ulteriore documentazione giustificativa richiesta. Il Centro sperimentale e/o</p>	<p>(b) Payment for conditional/invoiceable items in Section A6 shall be made with receipt of valid, itemized invoice and any additional required supporting documentation. Investigative Site and/ or Institution shall have thirty (30) business days</p>

<p>l'Istituto avrà trenta (30) giorni lavorativi a partire dalla data della procedura medica/voce soggetta a condizione/fatturabile eseguita per inoltrare a Fortrea le relative fatture e la documentazione giustificativa richiesta, ove applicabile. Tutti i pagamenti per le procedure/voci sottoposte a condizione sono soggetti alla verifica e all'approvazione di Fortrea. Non sarà rimborsato alcun costo aggiuntivo per procedure/voci sottoposte a condizione senza previo consenso per iscritto di Fortrea.</p>	<p>from the date of conditional/invoceable procedure/item performed to submit related invoices and required supporting documentation, as applicable, to Fortrea. All payments for conditional procedures/items are subject to Fortrea verification and approval. No additional cost for conditional procedures/items shall be paid without prior written approval from Fortrea.</p>
<p>(c) Al ricevimento di fondi da parte dello Sponsor, Fortrea corrisponderà la retribuzione specificata in precedenza al Centro sperimentale e/o all'Istituto e/o allo Sperimentatore tramite bonifico bancario sul conto bancario descritto di seguito entro quarantacinque (45) giorni dal ricevimento di una fattura corretta e non contestata.</p>	<p>(c) Fortrea, upon receipt of funds from Sponsor, shall pay the remuneration specified above to Investigative Site and/ or Institution and/or Investigator by bank transfer to the bank account listed below within forty-five (45) days of its receipt of a correct, undisputed invoice.</p>
<p>A12. Pagamento finale</p>	<p>A12. Final Payment</p>
<p>Il pagamento finale sarà effettuato da Fortrea al Beneficiario previa accettazione e accordo da parte di Fortrea e/o dello Sponsor per l'adempimento delle condizioni applicabili come stabilito nel Contratto.</p>	<p>Final payment will be made by Fortrea to the Payee upon acceptance and agreement by Fortrea and/or Sponsor for the satisfaction of applicable conditions as set forth within the Agreement.</p>
<p>Il pagamento finale verrà corrisposto quando il Centro sperimentale e/o l'Istituto e/o lo Sperimentatore avrà/avranno:</p>	<p>The final payment will be made when Investigative Site and/ or Institution and/or Investigator has:</p>
<p>(i) concluso lo studio;</p>	<p>(i) completed the Study;</p>

<p>(ii) reso conto in modo soddisfacente di tutto il farmaco in studio non utilizzato, dei materiali e delle forniture dello Studio e delle attrezzature;</p>	<p>(ii) satisfactorily accounted for all unused Study Drug, Study materials, Study supplies, and Equipment;</p>
<p>(iii) completato i moduli di raccolta dati (CRF), eCRF e/o moduli di risoluzione dei dati ("DRF") compilati per ciascun soggetto partecipante allo Studio;</p>	<p>(iii) completed CRF, eCRF and/or data resolution forms ("DRF") for each Study subject in the Study;</p>
<p>(iv) presentato, e Fortrea ha esaminato e approvato, eventuali documenti normativi in sospeso secondo quanto richiesto da Fortrea; e</p>	<p>(iv) submitted and Fortrea has reviewed and approved any outstanding regulatory documents as required by Fortrea; and</p>
<p>(v) risposto in modo soddisfacente a tutte le richieste di chiarimento di Fortrea in merito allo Studio.</p>	<p>(v) satisfactorily answered all of Fortrea's inquiries regarding the Study.</p>
<p>Tutte le fatture devono essere inviate tempestivamente a Fortrea e in nessun caso oltre trenta (30) giorni dopo la visita di fine studio. Il Beneficiario disporrà di sessanta (60) giorni dalla data di emissione del pagamento finale per contestare eventuali discrepanze nel pagamento. Fortrea si riserva il diritto di non saldare le fatture presentate dopo questo periodo e/o nel caso in cui non sia fornita la documentazione giustificativa richiesta.</p>	<p>All invoices shall be submitted to Fortrea promptly and in no event later than thirty (30) days after the close-out visit. Payee will have sixty (60) days from the date of issue of final payment to dispute any payment discrepancies. Fortrea reserves the right not to pay an invoice which is submitted after this period and/or in case required supporting documentation is not provided.</p>
<p>Se lo Studio viene interrotto prematuramente per qualsiasi motivo e il Beneficiario ha ricevuto pagamenti per un totale superiore all'effettivo compenso da calcolare in conformità al presente</p>	<p>If the Study is terminated prematurely for whatever reason and Payee has received payments totalling more than the actual remuneration to be calculated in accordance with this Annex A up to the</p>

<p>Allegato A al momento della conclusione dello Studio, il Centro sperimentale e/o l'Istituto dovranno tempestivamente rimborsare tale pagamento in eccesso a Fortrea entro trenta (30) giorni dalla data di decorrenza della risoluzione del presente Contratto.</p>	<p>point of termination of the Study, Investigative Site and/ or Institution shall promptly reimburse such overpayment to Fortrea within thirty (30) days of effective date of termination of this Agreement.</p>
<p>Il Centro sperimentale e/o l'Istituto e lo Sperimentatore certificano che i beneficiari indicati sono quelli corretti per il presente Contratto. Le Parti convengono che i pagamenti di cui al presente Contratto saranno effettuati a mezzo bonifico bancario in conformità alle informazioni per il bonifico bancario a favore del Beneficiario e di seguito specificate.</p>	<p>Investigative Site and/ or Institution and Investigator certify that the designated payees are the proper payees for this Agreement. The Parties agree that payments under this Agreement shall be made by bank transfer in accordance with Payee bank transfer information detailed below.</p>
<p>In caso di modifica delle coordinate bancarie del Beneficiario, quest'ultimo dovrà informarne Fortrea per iscritto. Le Parti convengono che, in caso di modifiche alle coordinate bancarie che non comportino variazioni al nome del Beneficiario/dell'intestatario del conto corrente o al Paese di appartenenza del conto bancario, non sarà necessario alcun emendamento al Contratto.</p>	<p>In case of changes in the Payee's bank details, Payee must inform Fortrea in writing. The Parties agree that no amendment to the Agreement will be required for changes in bank details which do not involve a change of Payee/Bank Account Name or change of country location of bank account.</p>
<p>Coordinate bancarie del Beneficiario</p>	<p>Banking details for Payee</p>
<p>Name of account holder: Nome del titolare del conto:</p>	<p>ASST Rhodense</p>
<p>Address of the Bank account holder Indirizzo del titolare del conto corrente bancario</p>	<p>Viale Forlanini, 95 – 20024 Garbagnate Milanese</p>
<p>Bank name:</p>	<p>Banco BPM filiale n. 01396</p>

Protocol Ref: 21839
 Fortrea Ref:8464397

Nome della banca:	
Sort code / Bank and Branch ID number: Codice di avviamento della banca (CAB)/ID della banca e della filiale:	
Account code/IBAN Code: Numero di conto/Codice IBAN:	IT16V050343313000000002000
SWIFT/ABA Routing/CLABE/BSB/IFSC (as applicable): Codice Swift/ABA Routing/CLABE/BSB/IFSC (se applicabile):	BAPPIT21D96

Fornire il nome e l'indirizzo e-mail del referente finanziario per ricevere le conferme di pagamento: ufs@asst-rhodense.it	Please provide name and email address of financial contact to receive payment confirmations: ufs@asst-rhodense.it
Le fatture saranno intestate a: Sponsor C/O Fortrea Bayer AG, Muellerstrasse 178, 13353 Berlino, Germania, ma saranno pagate da Fortrea Inc 8 Moore Drive, Durham, NC 27709, USA <u>IVA E C.F ID dello Sponsor</u> 123659859	Invoices will be billed to: Sponsor C/O Fortrea Bayer AG, Muellerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany, but invoices will be paid by Fortrea Inc 8 Moore Drive, Durham, NC 27709, USA <u>VAT Number/tax ID of the Sponsor</u> 123659859
Istruzioni per l'elaborazione dei pagamenti	Instructions for Processing of Payments

<p>Le fatture inviate in risposta alla fattura proforma di Fortrea dovranno essere inviate via e-mail in risposta all'e-mail originale ricevuta (da iGPSCommunication@fortrea.com o dal vostro Responsabile del monitoraggio). Questo indirizzo e-mail iGPS accetta solo le e-mail in risposta all'e-mail originale.</p>	<p>Invoices sent in response to Fortrea's proforma invoice must be emailed in reply to the original email received (iGPSCommunication@fortrea.com or your CRA). This iGPS email address only accepts emails in reply to the original email.</p>
<p>Se per qualsiasi motivo l'e-mail viene rifiutata o si sta avviando una fattura non correlata a una proforma, utilizzare iGPSInvoiceProcessing@fortrea.com e inviare in copia al proprio Responsabile del monitoraggio.</p>	<p>If for any reason your email is rejected or you are initiating an invoice not related to a proforma, please use iGPSInvoiceProcessing@fortrea.com and copy your CRA.</p>
<p>Si noti che l'Ufficio contabilità di Fortrea elabora tutti i pagamenti elettronicamente anziché tramite assegni cartacei. Tali pagamenti elettronici verranno inviati direttamente alle coordinate bancarie del Beneficiario di cui sopra.</p>	<p>Please note that the Accounts Payable Department at Fortrea processes all payments electronically instead of paper cheques/checks. Such electronic payments will be sent directly to the Payee's bank account information provided above.</p>