



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Deliberazione n. 134

del 11-02-2022

Emendamento n. 1 alla convenzione economica stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Pneumologia e la Insmmed Incorporated per lo svolgimento di una sperimentazione clinica dal titolo: "ASPEN - Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di Brensocatib somministrato una volta al giorno per 52 settimane in soggetti con bronchiectasia non da fibrosi cistica". Prot. INS-1007-301 - Sperimentatore Prof. S. Battaglia

DIREZIONE GENERALE	Area Gestione Economico - Finanziaria
Il Responsabile dell'Ufficio atti deliberativi e Collegio Sindacale <i>Grazia Scalici</i>	Autorizzazione spesa n. Del Conto di costo _____ NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di contabilità Il Responsabile dell'Area Gestione Economico - Finanziaria

Ai sensi del DPR n. 445/2000 e ss.mm.ii. e la Legge 241/90 e ss.mm.ii. e L.R. 7/2019, il sottoscritto attesta la regolarità della procedura seguita e la legalità del presente atto, nonché l'esistenza della documentazione citata e la sua rispondenza ai contenuti esposti.

Il Responsabile dell'Unità proponente:

Il Commissario Straordinario
Ing. Alessandro Caltagirone
Ai sensi del D.A. n.599 dell'01 luglio 2020
Con l'intervento, per il parere prescritto dall'art. 3 del D.L.vo n. 502/92
così come modificato dal D.L.vo n. 517/93 e dal D.L.vo n. 229/99
del Direttore Amministrativo dott. Santo Naselli
del Direttore Sanitario dott. Gaetano Cimò
Svolge le funzioni di segretario verbalizzante
Sig.ra Grazia Scalici



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Delibera n. 136 del 11-02-2022

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

- VISTA** La legge dell'08.11.2012 n. 189, con la quale prevede che ciascuna delle regioni provveda, entro il 30 giugno 2013, a riorganizzare i Comitati Etici istituiti nel proprio territorio, attribuendo a ciascun Comitato una competenza territoriale di una o più province, in modo che sia rispettato il parametro di un comitato per ogni milione di abitanti;
- VISTO** Il decreto dell'08.02.2013, del Ministero della Salute recante misure relative ai criteri per la composizione ed il funzionamento dei Comitati Etici;
- VISTO** Il Decreto dell'Assessorato delle Salute, della Regione Siciliana, n. 1360/2013, con il quale, in ottemperanza alle disposizioni indicate al comma 10, articolo 12, del D.L. 13/09/2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla L. 8 novembre 2012. N. 189, si è provveduto al riordino dei Comitati Etici della Regione;
- VISTA** La delibera n. 1149 del 21.12.2016 di rinnovo del Comitato Etico Palermo 1.
- VISTA** la nota del 18.11.2009 prot. n.3277, concernente" attività professionali a pagamento richieste da terzi all'Azienda";
- VISTA** La delibera n. 241 del 05/03/2021 con la quale è stata sottoscritta la convenzione economica per lo svolgimento della sperimentazione clinica dal titolo: "ASPEN Studio di fase 3, l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di Brensocatib somministrato una volta al giorno per 52 settimane in soggetti con bronchiectasia non da fibrosi cistica" Prof. INS-1007-301 – Sperimentatore Prof. S. Battaglia.
- CONSIDERATO** Che le parti concordano di modificare la convenzione originale eliminando l'allegato A "BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA" sostituendolo con il nuovo Allegato A "BUDGET ALLA CONVENZIONE ECONOMICA";
- VISTO** L'emendamento n. 1 al contratto per la conduzione della sperimentazione clinica INSMED INS 1007-301 che prevede la sostituzione dell'allegato A;



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Sentito il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario così come prescritto dall'art. 3 del D.L.vo n. 502/92, così come modificato dal D.L. n. 517/93 e dal D.Lvo 229/99;

Per i motivi in premessa citati che qui si intendono ripetuti e trascritti

DELIBERA

Di procedere alla sottoscrizione dell'emendamento n. 1 al contratto che sostituisce l'allegato A "BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA" della convenzione originale stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Pneumologia e la Società INSMED Incorporated per lo svolgimento di una sperimentazione clinica dal titolo: "ASPEN Studio di fase 3, l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di Brensocatib somministrato una volta al giorno per 52 settimane in soggetti con bronchiectasia non da fibrosi cistica" Prof. INS-1007-301 – Sperimentatore Prof. S. Battaglia..

Il Direttore Amministrativo
Dott. Santo Naselli

Il Direttore Sanitario
Dott. Gaetano Cimò

Il Commissario Straordinario
Ing. Alessandro Caltagirone



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Segretario Verbalizzante

PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione, per gli effetti dell'art. 53 comma 2 L.R. n. 30 del 03/11/1993, in copia conforme all'originale, è stata pubblicata in formato digitale all'albo informatico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico a decorrere dal giorno 13-02-2022 e che nei 15 giorni successivi:

- non sono pervenute opposizioni
- sono pervenute opposizioni da _____

Il Funzionario Responsabile

Notificata al Collegio Sindacale il _____

DELIBERA NON SOGGETTA AL CONTROLLO

- Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4, comma 8 della L. n. 412/1991 e divenuta:

ESECUTIVA

- Decorso il termine (10 giorni dalla data di pubblicazione ai sensi dell'art. 53, comma 6, L.R. n. 30/93
- Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4 comma 8, della L. n. 412/1991 e divenuta:

IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA

Ai sensi dell'art. 53, comma 7, L.R. 30/93

Il Funzionario Responsabile

ESTREMI RISCONTRO TUTORIO

- Delibera trasmessa, ai sensi della L.R. n. 5/09, all'Assessorato Regionale Salute in data _____ prot. n. _____

SI ATTESTA

Che l'Assessorato Regionale Salute, esaminata la presente deliberazione:

- Ha pronunciato l'approvazione con atto prot. n. _____ del _____ come da allegato
- Ha pronunciato l'annullamento con atto prot. n. _____ del _____ come da allegato
- Delibera divenuta esecutiva con decorrenza del termine previsto dall'art. 16 della L. R. n. 5/09 dal _____

Il Funzionario Responsabile

<p style="text-align: center;">AMENDMENT #1</p> <p style="text-align: center;">TO THE</p> <p style="text-align: center;">INSMED INS1007-301</p> <p style="text-align: center;">AGREEMENT TO CONDUCT A</p> <p style="text-align: center;">CLINICAL TRIAL ON MEDICINAL</p> <p style="text-align: center;">PRODUCTS</p>	<p style="text-align: center;">EMENDAMENTO N. 1</p> <p style="text-align: center;">AL</p> <p style="text-align: center;">CONTRATTO PER LA CONDUZIONE</p> <p style="text-align: center;">DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA</p> <p style="text-align: center;">SUI MEDICINALI INSMED INS1007-301</p>
<p>This Amendment #1 to the Agreement To Conduct a Clinical Trial on Medicinal Products (the "Agreement") in support of Insmmed Incorporated's INS1007-301 Trial by and between Insmmed Incorporated, with registered office at 700 US Highway 202/206, Bridgewater, NJ 08807-1704, Tax Code 54-1972729 and VAT No. 298 2823 55, represented by its Legal Representative Insmmed Netherlands B.V, in the capacity of Sponsor's EU Legal Representative (hereinafter referred to as "Sponsor") and AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" DI PALERMO (hereinafter referred to as "Institution"), with registered office at PALERMO Via del Vespro 129 Tax Code and VAT no. 05841790826 represented by its Extraordinary Commissioner, Alessandro Caltagirone which possesses the appropriate powers of signature of this document., hereby modifies the terms of the Agreement effective as of the 05 March 2021 as follows:</p> <p>1. <u>Budget Replacement</u>: The Parties hereby agree to amend the Agreement by deleting the existing Exhibit A BUDGET ATTACHED TO THE FINANCIAL AGREEMENT in its entirety and</p>	<p>Il presente Emendamento n. 1 al CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SUI MEDICINALI per sperimentazione clinica (il "Contratto") a supporto della sperimentazione di Insmmed Incorporated, INS1007-301 tra Insmmed Incorporated, con sede legale in 700 US Highway 202/206, Bridgewater, NJ 08807-1704, C.F. n. 54-1972729 e P. IVA n. 298 2823 55 , rappresentata da proprio Legale Rappresentante Insmmed Netherlands B.V, in qualità di Legale rappresentante EU del Promotore (d'ora innanzi denominato/a "Promotore") e AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" DI PALERMO (d'ora innanzi denominato "Ente"), con sede legale in PALERMO Via del Vespro 129 C.F. e P. IVA n. 05841790826, rappresentata dal Commissario Straordinario Ing. Alessandro Caltagirone, munito di idonei poteri di firma del presente atto. modifica i termini del Contratto, efficace a partire dal 5 Marzo 2021 come segue:</p> <p>1. <u>Sostituzione del budget</u>: Le Parti concordano di modificare il Contratto eliminando l'attuale Allegato A BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA nella sua interezza e</p>

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone
Amd I
PI Name Salvatore Battaglia
Site# ITA001
Protocol# INS1007-301
Confidential



46

MDM

<p>replacing it with the new Exhibit A BUDGET ATTACHED TO THE FINANCIAL AGREEMENT attached as Attachment I to this Amendment #1.</p> <p>2. The Parties hereby agree to the changes relating to pregnancy testing in line with Protocol Amendment #1 incorporated by reference, being implemented at the Institution as of the official authority approval date of the Protocol Amendment #1, being the 13 October 2021.</p> <p>3. The Parties further agree that any other changes to the BUDGET ATTACHED TO THE FINANCIAL AGREEMENT introduced by this Amendment #1 shall be effective as of the effective date of the Agreement, which is 05 March 2021.</p> <p>4. All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect.</p> <p>5. With Power of Attorney dated 8 September 2020 the Sponsor authorized PPD Development LP based in 929 North Front Street, Wilmington, NC 28401, USA and PPD Global Ltd, based in Granta Park, Great Abington, Cambridge</p>	<p>sostituendolo con il nuovo Allegato A BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA allegato come Appendice I al presente Emendamento n. 1.</p> <p>2. Le Parti concordano che i cambiamenti relativi al test di gravidanza in linea con l'Emendamento n. 1 al protocollo, incorporato per riferimento, siano implementati presso l'Ente a partire dalla data di approvazione, da parte dell'autorità ufficiale, dell'Emendamento n. 1 al protocollo, ossia il 13 Ottobre 2021.</p> <p>3. Le Parti concordano inoltre che qualsiasi altra modifica al BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA introdotta dal presente Emendamento n. 1 sarà effettiva a partire dalla data di firma del Contratto, ossia, 5 Marzo 2021.</p> <p>4. Tutti gli altri termini e condizioni del Contratto rimarranno pienamente validi ed in vigore.</p> <p>5. Con Delega datata 8 Settembre 2020, il Promotore ha autorizzato PPD Development LP con sede in 929 North Front Street, Wilmington, NC 28401, USA e PPD Global Ltd, con sede in Granta Park, Great Abington, Cambridge CB21 6GQ,</p>
--	---

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone
Amd I
PI Name Salvatore Battaglia
Site# ITA001
Protocol# INS1007-301
Confidential

CB21 6GQ, UK and their International Affiliates including PPD Italy Srl based in via San Bovio 3, 20054 San Felice Segrate (Milano) (hereinafter "CRO") to assist in the conduct of the Trial and to execute clinical agreements and amendments thereto on behalf of Sponsor.

This Amendment #1 will be executed in two (2) hardcopies, one (1) with stamps duty, each of which will be deemed to be an original copy of this Amendment #1, and all of which, when taken together, shall be deemed to constitute one and the same agreement. All capitalized terms used in this Amendment #1 shall have the meaning set forth in the Agreement, unless this Amendment #1 expressly alters those meanings

IN WITNESS WHEREOF, the Parties have caused this Amendment #1 to be executed in duplicate by their representative duly authorized, as of the last date of signature below.

UK e le sue affiliate internazionali inclusa PPD Italy Srl con sede in via San Bovio 3, 20054 San Felice Segrate (Milano) (d'ora in avanti "CRO") ad assistere nella conduzione della Sperimentazione e a firmare contratti per la conduzione della Sperimentazione e relativi emendamenti per conto del Promotore.

Il presente Emendamento 1 è sottoscritto in due (2) copie cartacee, di cui una (1) con bollo, ciascuna delle quali sarà considerata una copia originale del presente Emendamento 1, e tutte, complessivamente, saranno considerate come un unico e medesimo accordo. Tutti i termini in maiuscolo utilizzati nel presente Emendamento 1 hanno il significato stabilito nel Contratto, a meno che il presente Emendamento 1 non alteri espressamente tali significati

A CONFERMA DI QUANTO PRECEDE, le Parti hanno fatto sì che il presente Emendamento 1 venisse sottoscritto in duplice copia dal loro rappresentante debitamente autorizzato, con validità a partire dall'ultima data di firma riportata di seguito.

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone
Amd I
PI Name Salvatore Battaglia
Site# ITA001
Protocol# INS1007-301
Confidential

The Parties mutually acknowledge that all parts of the Amendment #1 were negotiated and, therefore, the provisions of Article 1341 of the Italian Civil Code do not apply.

Le Parti si danno reciprocamente atto che il presente Emendamento 1 è stato accettato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 Codice Civile.

Per il Promotore/For the Sponsor

Il Procuratore della CRO/The CRO's Attorney

Dr. Marta De Mitri

Firma/Signature Marta De Mitri

Data/Date 20/01/2022

Per l'Ente/ For the Institution

Il Commissario Straordinario/The Extraordinary Commissioner

Dott. Alessandro Caltagirone

Firma/Signature Alessandro Caltagirone

Data/Date 20/02/2022

For acknowledgement and acceptance

The Principal Investigator/lo Sperimentatore Principale

Prof. Battaglia

Firma/Signature Salvatore Battaglia

Data/Date 08/02/2022

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone

Amd I

PI Name Salvatore Battaglia

Site# ITA001

Protocol# INS1007-301

Confidential

49

Attachment I/Appendice I

EXHIBIT A – BUDGET ATTACHED TO THE FINANCIAL AGREEMENT	ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA
The following are schematic indications on the information to be included in the Budget attached to the financial agreement.	Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato alla convenzione economica.
A1. Trial Reference Details	A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione
<ul style="list-style-type: none"> - Protocol Title, “A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brensocatib Administered Once Daily for 52 Weeks in Subjects with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis – The ASPEN Study” 	<ul style="list-style-type: none"> - Titolo Protocollo, “ASPEN Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di Brensocatib somministrato una volta al giorno per 52 settimane in soggetti con bronchiectasia non da fibrosi cistica”
<ul style="list-style-type: none"> - EudraCT Number 2020-003688-25 	<ul style="list-style-type: none"> - Numero Eudract 2020-003688-25
<ul style="list-style-type: none"> - Study Phase III 	<ul style="list-style-type: none"> - Fase dello studio III
<ul style="list-style-type: none"> - Protocol Code, Version and Date, INS1007-301, 1.0 31 July2020 	<ul style="list-style-type: none"> - Codice Protocollo, Versione e data INS1007-301, 1.0 31 Luglio 2020
<ul style="list-style-type: none"> - Sponsor Insmmed Incorporated, 700 US Highway 202/206, Bridgewater, NJ 08807-1704 	<ul style="list-style-type: none"> - Promotore Insmmed Incorporated, 700 US Highway 202/206, Bridgewater, NJ 08807-1704

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone
 Amd I
 PI Name Salvatore Battaglia
 Site# ITA001
 Protocol# INS1007-301
 Confidential



64

<p>Name of contacts:</p> <p>Christine Syltevik Senior Director, Clinical Operations</p> <p>Insmmed Incorporated</p> <p>700 US Highway 202/206</p> <p>Bridgewater, NJ 08807-1704</p> <p>Phone number: +1. 908.655.1817</p> <p>Christine.syltevik@insmed.com</p>	<p>Nome dei contatti:</p> <p>Christine Syltevik Senior Director, Clinical Operations</p> <p>Insmmed Incorporated</p> <p>700 US Highway 202/206</p> <p>Bridgewater, NJ 08807-1704</p> <p>Phone number: +1. 908.655.1817</p> <p>Christine.syltevik@insmed.com</p>
<p>- CRO PPD Global Ltd, Granta Park, Great Abington, Cambridge CB21 6GQ, UK and the affiliate PPD Italy Srl, via San Bovio 3, 20054 San Felice, Segrate (MI), Italy, phone number 02-210811</p>	<p>- CRO PPD Global Ltd, Granta Park, Great Abington, Cambridge CB21 6GQ, UK e la sua affiliata PPD Italy Srl, via San Bovio 3, 20054 San Felice, Segrate (MI), Italy, phone number 02-210811</p>
<p>- Principal Investigator Salvatore Battaglia,</p>	<p>- Sperimentatore Principale Salvatore Battaglia,</p>
<p>- Number of patients expected at international, national and site level Globally: 1620 patients; National: 45 patients; site: 3 . The enrolment is competitive</p>	<p>- Numero di pazienti previsti a livello internazionale, nazionale e nel centro: globale 1620 pazienti, nazionale 45 pazienti, centro 3 pazienti. <i>l'arruolamento è di tipo competitivo</i></p>
<p>- Duration of the Trial. 3 years, 4 months and 29 days</p>	<p>- Durata della Sperimentazione . 3 anni, 4 mesi e 29 giorni</p>
<p>A2. Fees and Compensations</p>	<p>A2. Oneri e compensi</p>

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone
Amd I
PI Name Salvatore Battaglia
Site# ITA001
Protocol# INS1007-301
Confidential

Part 1 - Fixed Fees and Compensation per patient included in the Trial	Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nella Sperimentazione
Include, for example, the following items:	Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:
<ul style="list-style-type: none"> - Ethics Committee fixed fees Pharmacological Trials Satellite Site 	<ul style="list-style-type: none"> - Oneri fissi per il Comitato Etico Centro satellite sperimentazioni farmacologiche
<ul style="list-style-type: none"> - Provision of the Investigational Medicinal Product(s) and/or any other materials under trial or necessary for the conduct thereof so that there are no costs to the S.S.N. (<i>Sistema Sanitario Nazionale</i>, [National Health System]) (diagnostic kits, medical devices, etc.). Brensocatib (INS1007) supply and placebo 	<ul style="list-style-type: none"> - Fornitura del/i Medicinale/i Sperimentale/i 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. (kit diagnostici, dispositivi medici, ecc.). Fornitura di Brensocatib (INS1007) e placebo
<ul style="list-style-type: none"> - Gross compensation per patient included in the Trial: € 6.862,56 (VAT not applicable). 	<ul style="list-style-type: none"> - Compenso lordo a paziente incluso nello Sperimentazione: € 6.862,56 (IVA non applicabile).
<ul style="list-style-type: none"> - Compensation for the Trial Site per completed patient¹ €6.862,56 (total per patient), 400,00 (Archiving/Document storage), € 715,00 (Pharmacy set-up fee), € 1.154,00 (Site Start-up Costs), € 700,00 (Study Close-out Fee)VAT not applicable. 	<ul style="list-style-type: none"> - Compenso per il Centro sperimentale a paziente completato¹ Visita Compenso/paziente€ 6.862,56 (totale per paziente), 400,00 (Archiving/Document storage), € 715,00 (Pharmacy set-up fee), € 1.154,00 (Site Start-up Costs), € 700,00 (Study Close-out Fee)IVA non applicabile.

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

¹ • general administrative costs, costs incurred by the pharmaceutical service for the management of the study drug(s)

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone
 Amd I
 PI Name Salvatore Battaglia
 Site# ITA001
 Protocol# INS1007-301
 Confidential

- Intermediate financial phases (in case patients do not complete the trial procedure):		- Fasi economiche intermedie (nel caso in cui i pazienti non completino l'iter sperimentale):	
Days -42 to -1 V1	€ 921,04	Days -42 to -1 V1	€ 921,04
D1 (Baseline) V2	€ 837,52	D1 (Baseline) V2	€ 837,52
D28 Wk4 V3	€ 721,52	D28 Wk4 V3	€ 721,52
D70 Wk10 V4	€ 185,60	D70 Wk10 V4	€ 185,60
D112 Wk16 V5	€ 679,76	D112 Wk16 V5	€ 679,76
D154 Wk22 V6	€ 185,60	D154 Wk22 V6	€ 185,60
D196 Wk28 V7	€ 801,56	D196 Wk28 V7	€ 801,56
D238 Wk34 V8	€ 185,60	D238 Wk34 V8	€ 185,60
D280 Wk40 V9	€ 789,96	D280 Wk40 V9	€ 789,96
D322 Wk46 V10	€ 185,60	D322 Wk46 V10	€ 185,60
D364 Wk52 (EOT) V11	€ 834,04	D364 Wk52 (EOT) V11	€ 834,04
D392 Wk56 (EOS) V12	€ 577,68	D392 Wk56 (EOS) V12	€ 577,68
Total	€ 6.905,48	Totale	€ 6.905,48

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone
 Amd I
 PI Name Salvatore Battaglia
 Site# ITA001
 Protocol# INS1007-301
 Confidential

All reimbursable costs related to the Trial, including those covered by the contribution per patient involved in the Trial, will not result in costs charged to the SSN.

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.

Name	Selected Cost	OH	Total Cost
Urine Pregnancy Test	12,00	1,92	13,92
Serum Pregnancy Test	20,00	3,20	23,20
CT scan of chest (by local read)	800,00	128,00	928,00
Follicle Stimulating Hormone (FSH)	37,00	5,92	42,92
Re-consent Process, per patient	40,00	6,40	46,40
Home Healthcare Nurse Visit/in case of necessity/Covid Health emergency	pass through	OH applicable	pass through
A 3. Insurance Coverage:	A 3. Copertura assicurativa:		
- Chubb European Group S.E. policy number ITLSCQ65371 , start date 15 February 2021, expiry date 31 March 2024 , cover limits for each protocol € 5.000.000 and patient € 1.000.000, exclusions indicated in the certificate).	- Chubb European Group S.E., n. polizza ITLSCQ65371 , decorrenza 15 Febbraio 2021, scadenza 31 Marzo 2024 , massimali per protocollo € 5.000.000 e per persona € 1.000.000, esclusioni indicate nel certificato).		

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone

Amd I

PI Name Salvatore Battaglia

Site# ITA001

Protocol# INS1007-301

Confidential



A4. Liquidation and Invoices	A4. Liquidazione e fatture
<p>- The fee must be paid within 45 days from receipt of invoice via the Medidata Payments Site Portal. This transfer will be made payable to:</p>	<p>- Il compenso deve essere liquidato entro 45 giorni dalla ricezione della fattura attraverso il Medidata Payments Site Portal. Tale bonifico sarà da intestare a:</p>
<p>Banca Nazionale del Lavoro S.p.A., Sede di Via Roma n. 297 - c/c 218030, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone", Palermo - Italy</p>	<p>Banca Nazionale del Lavoro S.p.A., Sede di Via Roma n. 297 - c/c 218030, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone", Palermo</p>
<p>IBAN : IT86P0100504600000000218030</p>	<p>IBAN : IT86P0100504600000000218030</p>
<p>BIC SWIFT : BNLIITRR</p>	<p>BIC SWIFT : BNLIITRR</p>
<p>Medidata Payments will create either a Request for Invoice (RFI) or a Pro Forma Invoice (PFI) for the amounts to be paid and Institution will be notified via email when the RFI/PFI is available on the portal. If there is any difficulty with the portal or difficulty attaching a document, Institution can instead submit an invoice via email to mpay-invoice@mdsol.com</p>	<p>Il Sito dei pagamenti Medidata creerà una Richiesta di fattura (Request for Invoice - RFI) o una Fattura pro-forma (Pro Forma Invoice - PFI) per gli importi da pagare e l'Istituto sarà avvisato via email quando l'RFI/PFI sarà disponibile sul portale. In caso di difficoltà con il portale o di difficoltà nell'allegare un documento, l'Ente può invece inviare una fattura via e-mail a mpay-invoice@mdsol.com</p>
<p>All payment related queries may be directed to: payments@mdsol.com, please including the Trial name and site number.</p>	<p>Tutte le richieste relative ai pagamenti possono essere indirizzate a: payments@mdsol.com, includendo il nome della Sperimentazione e il numero del centro.</p>
<p>Each invoice must contain: (1) Sponsor's name, (2) Protocol number, (3) project code, (4) Principal Investigator's name, and (5) a summary of the reimbursement to be made in compliance with the Budget table.</p>	<p>Ogni fattura deve contenere: (1) nome del Promotore, (2) numero del Protocollo, (3) codice del progetto, (4) nome dello Sperimentatore principale, e (5) una sintesi del rimborso da effettuare in conformità alla tabella Budget.</p>

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone
 Amd I
 PI Name Salvatore Battaglia
 Site# ITA001
 Protocol# INS1007-301
 Confidential

64

The invoice must be issued quarterly based on the amounts accruing during the reference period and the request for invoice by the Sponsor/CRO.

For each payment, including any Screen Failures (as defined below) that may be payable under the terms of this Agreement, Payee will be paid the total amount earned, less 10%, for the Final Payment (hereinafter defined).

La fattura deve essere emessa con cadenza prevista trimestrale secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore/CRO.

Per ogni pagamento, comprese eventuali Mancate qualificazioni allo screening (come definite di seguito) che possono essere pagabili secondo i termini del presente Contratto, al Beneficiario sarà corrisposto l'importo totale dovuto, meno il 10%, per il Pagamento finale (definito di seguito).

At the conclusion of the Trial, all CRFs and Trial related documents will be promptly made available for Sponsor review. The Final Payment will be paid once: all CRFs have been completed and received; all data queries have been satisfied; all Sponsor Drug is returned; and all close out issues are resolved and procedures completed, including final EC notification. All queries must be resolved within five (5) business days of receipt by Institution and/or Principal Investigator any time during the Trial. Sponsor or its designee will perform final reconciliation of all payments made to date against total amount due and will promptly pay Payee amounts remaining unpaid, if any.

Payee will promptly reimburse Sponsor amounts overpaid within thirty (30) calendar days of notification by Sponsor or designee.

Payee must submit any final invoices within forty-five (45) calendar days after the site close-out visit. Any invoices received thereafter will not be paid. Payee

Al termine della Sperimentazione, tutte le CRF e i documenti correlati alla Sperimentazione saranno resi prontamente disponibili per la revisione del Promotore. Il Pagamento finale sarà erogato quando: tutte le CRF saranno state completate e ricevute; tutti i quesiti sui dati saranno stati soddisfatti; il Farmaco del Promotore sarà stato interamente restituito; e tutti i problemi relativi alla chiusura saranno stati risolti e le procedure completate, inclusa la notifica finale al CE. Tutti i quesiti devono essere risolti entro cinque (5) giorni lavorativi dalla ricezione da parte dell'Istituto e/o dello Sperimentatore principale in qualsiasi momento durante la Sperimentazione. Il Promotore o il suo incaricato eseguirà la riconciliazione finale di tutti i pagamenti eseguiti fino a quel momento rispetto all'ammontare totale dovuto, e pagherà prontamente al Beneficiario le somme non ancora corrisposte, se sussistono. Il Beneficiario rimborserà tempestivamente al Promotore le eccedenze entro trenta (30) giorni di calendario dalla notifica da parte del Promotore o del suo incaricato.

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone
Amd I
PI Name Salvatore Battaglia
Site# ITA001
Protocol# INS1007-301
Confidential

will have sixty (60) calendar days after the date of the site close-out visit to dispute any payment discrepancies or missing payments.

Payee will not receive any payments for pass through expenses whereby Payee has failed to produce actual copy of invoices or other documentation clearly substantiating that the expenditures were actual, reasonable, and verifiable in the amount submitted for compensation.

Screen Failures: A Screen Failure is a consented Trial Subject who fails to meet the screening visit criteria and is thus not eligible for enrollment into the Trial. Valid Screen Failures will be reimbursed, if at all, based on actual procedures performed at the screening visit, not to exceed the full cost of the screening visit, as outlined in the Budget table. Payee will be reimbursed at the rate set forth in the budget for all Chest CT scans necessary and performed for screening purpose for all screen failures upon receipt of correct and itemized invoice.

Payments due under this Agreement are pass-through payments from Sponsor that will be sent after such payments are received by a third-party vendor from Sponsor. Third-party vendor shall have no liability for any failure to make payments if required funding is not provided to third-party vendor in advance by Sponsor.

Payee will be paid for additional non procedural costs that are pre approved by Sponsor, at the rates set

Il Beneficiario deve emettere le fatture finali entro quarantacinque (45) giorni di calendario dopo la visita di chiusura del centro. Eventuali fatture ricevute dopo questa data non saranno saldate. Il Beneficiario avrà sessanta (60) giorni di calendario dopo la data della visita di chiusura del centro per contestare eventuali discrepanze nel pagamento o mancati pagamenti.

Il Beneficiario non riceverà alcun pagamento per spese trasferibili per cui il Beneficiario stesso non abbia prodotto copie delle fatture o di altra documentazione che comprovi chiaramente che le spese erano effettive, ragionevoli e verificabili rispetto all'importo presentato per il pagamento.

Screening failure: Uno Screening failure è un soggetto che ha accordato il suo consenso alla Sperimentazione che non soddisfa i criteri della visita di screening e pertanto non è eleggibile per l'arruolamento nella Sperimentazione. Screening failure validi saranno rimborsati, se del caso, sulla base delle procedure effettivamente eseguite durante la visita di screening, importo che non deve essere superiore all'intero costo della visita di screening, come indicato nella tabella Budget. Il Beneficiario verrà rimborsato in base alla cifra prevista nel Budget per tutte le TAC Torace necessarie e svolte per ragioni di screening a seguito di ricezione di una fattura corretta e dettagliata.

I pagamenti dovuti ai sensi del presente Contratto sono pagamenti trasferibili del Promotore che saranno corrisposti dopo che un fornitore terzo li avrà ricevuti dal Promotore. Il fornitore terzo non avrà alcuna responsabilità per la mancata effettuazione dei

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone
Amd I
PI Name Salvatore Battaglia
Site# ITA001
Protocol# INS1007-301
Confidential

forth in Budget table or as approved by the Sponsor in writing. To request payment for such costs, Payee will remit an itemized invoice to Sponsor or its designee with documentation and receipts substantiating agreed upon pass through expenses. Any non procedural pass through expenses will be invoiced only in the amount actually incurred with no mark up, up to the maximum amounts shown in Budget table or as approved by the Sponsor in writing.

pagamenti qualora i fondi richiesti non siano corrisposti al fornitore terzo in anticipo dal Promotore.

Il Beneficiario riceverà il pagamento per le spese aggiuntive non procedurali pre approvate dal Promotore, sulla base dei costi indicati nella tabella Budget o a seguito dell'approvazione scritta del Promotore. Per richiedere il pagamento di tali spese, l'Ente emetterà una fattura dettagliata al Promotore o al suo incaricato, con documentazione e ricevute che comprovino le spese trasferibili concordate. Tutte le spese non procedurali trasferibili saranno fatturate solo per gli importi effettivamente sostenuti, senza aumenti, fino agli importi massimi indicati nella tabella Budget o a seguito dell'approvazione scritta del Promotore.

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone
Amd I
PI Name Salvatore Battaglia
Site# ITA001
Protocol# INS1007-301
Confidential



46

Trial Information

Trial Name: INS 1007-301
 Arms: Standard Arm
 Project: Inamed Corporation
 Phase: Phase III
 Indication: 494, [See 491.0 - 494.1] Bronchiectasis
 Title: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Bronsitol Administered Once Daily for 52 Weeks in Subjects with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis - The ASPEN Study

Budget Information

Total Cost per Patient: 6,905.48
 Overhead Percent: 16.00%

Location: Italy
 Currency: EUR - Euro

PI Name: Battaglia
 Institution: Policlinico Giaccone Palermo

Name	Selected Cost	Days -42 to 1 V1	D1 (Baseline) V2	D28 Wk4 V3	D70 Wk10 V4	D112 Wk16 V5	D154 Wk22 V6	D196 Wk28 V7	D238 Wk34 V8	D280 Wk40 V9	D322 Wk46 V10	D364 Wk52 (EOT) V11	D397 Wk56 (EOS) V12
Simple Telephone Consult/Visit	23,00												
Informed Consent Process	23,00						23,00						
Inclusion/exclusion Criteria	24,00	24,00					21,00						
Smoking Status	24,00	21,00							23,00		23,00		
Initial Visit w Hist, Phys, Vitals, Bb, and Dental Hygiene	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00	13,00
Education	79,00	79,00											
Follow-Up Visit w Phys/Vitals	50,00												
Body Mass Index (BMI)	22,00	22,00											
Brief Visit w Vitals	25,00		25,00	25,00									50,00
Clinical Laboratory Tests: Blood Chemistry	30,00	30,00	30,00	30,00		45,00		25,00					24,00
Clinical Laboratory Tests: Urinalysis	10,00	10,00	10,00	10,00		30,00		30,00		25,00			25,00
Clinical Laboratory Tests: Hematology	28,00	28,00	28,00	28,00		10,00		10,00		30,00			30,00
PH by Spirometry	59,00	59,00	59,00	59,00		28,00		28,00		10,00			10,00
Chest CT Scan w/o Contrast	800,00	INV				59,00				28,00			28,00
12-lead ECG	105,00	105,00	105,00	105,00				59,00		59,00			59,00
Hepatitis B Core Ab IgM (HBcAb IgM)	73,00	73,00						105,00					
Hep B Surf Ab (HBsAb)	28,00	28,00							105,00				
Hepatitis B Surface Antigen (HbsAg)	19,00	19,00										105,00	
HIV-1 & HIV-2 Ab Single Assay	34,00	34,00											
HCV	30,00	30,00											
Serum Pregnancy Test	26,00	INV											
Urine Pregnancy Test	12,00	INV											
Follicle Stimulating Hormone (FSH)	37,00	INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV	INV
Estimated glomerular filtration rate calculation per CKD-EPI formula	10,00	10,00				10,00							
Sputum sample collection for sputum color and P aeruginosa determination	30,00	20,00						10,00				10,00	
Review Concomitant Medications	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
Radiation	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00
Assess for pulmonary exacerbation	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
ICST electronic subject diary completion	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00	23,00
Bronchiectasis Severity Index calculation	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00
QoL completion and review, EQ-5D-5L completion at site	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00
Adverse Events Assessment	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Assessment of skin conditions	185,00	185,00	185,00	185,00	185,00	185,00	185,00	185,00	185,00	185,00	185,00	185,00	185,00

Name	Selected Cost	Days -42 to 1 V1	D1 (Baseline) V2	D28 Wk4 V3	D70 Wk10 V4	D112 Wk16 V5	D154 Wk22 V6	D196 Wk28 V7	D238 Wk34 V8	D280 Wk40 V9	D322 Wk46 V10	D364 Wk52 (EOT) V11	D397 Wk56 (EOS) V12
Physician's Fees without Exam Costs	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00	66,00
Study Coordinator Fee Per Visit, Includes Drug Accountability & Collect days of work/school missed, Assessment of periodontitis	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00
Pharm Expense per visit	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00	19,00

	Screening		Treatment										
	Days -42 to 1 V1	D1 (Baseline) V2	D28 Wk4 V3	D70 Wk10 V4	D112 Wk16 V5	D154 Wk22 V6	D196 Wk28 V7	D238 Wk34 V8	D280 Wk40 V9	D322 Wk46 V10	D364 Wk52 (EOT) V11	D397 Wk56 (EOS) V12	
Visit Cost Subjects	794,00	722,00	622,00	160,00	586,00	160,00	591,00	160,00	581,00	160,00	719,00	498,00	
Overhead at 16%	127,04	115,52	99,52	25,60	93,76	25,50	110,36	25,50	108,56	25,50	115,04	79,68	
Visit Cost Total	921,04	837,52	721,52	185,60	679,76	185,50	801,36	185,50	789,56	185,50	834,04	577,68	
Total Cost Per Patient												6,905,48	

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone
 Amd I
 PI Name Salvatore Battaglia
 Site# ITA001
 Protocol# INS1007-301

Confidential

Site Level Other Direct Costs (OH not applicable)

Name	Selected Cost
Archiving/Document storage/per site	400,00
Pharmacy set-up fee	715,00
Site Start-up Costs	3.000,00
Study Close-out Fee	700,00

Invoiceable Procedures (OH applicable)

Name	Selected Cost	OH	Total Cost
Urine Pregnancy Test	12,00	1,92	13,92
Serum Pregnancy Test	20,00	3,20	23,20
Chest CT Scan w/o Contrast	800,00	128,00	928,00
Re-consent Process, per patient	40,00	6,40	46,40
Home Healthcare Nurse Visit	pass through	OH applicable	pass through

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone
Amd I
PI Name Salvatore Battaglia
Site# ITA001
Protocol# INS1007-301

Confidential

44