

**ADDENDUM 1 AL CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE
CLINICA SU MEDICINALI**

“Uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, guidato dagli eventi, per valutare l'effetto della Retatrutiude sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori esugli eventi renali maggiori in partecipanti con indice di massa corporea \geq 27 kg/m² e malattia cardiovascolare aterosclerotica e/o malattia renale cronica.”

Sottoscritto 28 maggio 2024

TRA

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO “PAOLO GIACCONE” DI PALERMO (d'ora innanzi denominato/a “Ente”), con sede legale in PALERMO Via del Vespro 129 C.F. e P. IVA n. 05841790826, in persona del Legale Rappresentante, in qualità di Rappresentante Legale Dott.ssa Mariagrazia Furnari, munito di idonei poteri di firma del presente atto

E

Eli Lilly Cork Limited, con sede legale in Island House, Eastgate Road, Eastgate Business Park, Little Island, Cork, Ireland C.F. e P.IVA n. IE3508310BH, in persona del Procuratore Autorizzato, Dott. Akos Bodnar (d'ora innanzi denominata “Società”), che in forza di delega agisce in nome e per conto del Promotore della sperimentazione, Eli Lilly and Company, con sede legale in Lilly Corporate Center Indianapolis, Indiana 46258, USA, P. IVA n. 35-0470950 (d'ora innanzi denominato “Promotore”)

(di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente “la **Parte**/le **Parti**.”)

Premesso che

- in data 28 maggio 2024 le Parti hanno sottoscritto un Contratto Per la Conduzione della Sperimentazione Clinica su Medicinali (di seguito “**Contratto**”) intitolata: “ Uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, guidato dagli eventi, per valutare l'effetto della Retatrutiude sull'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori esugli eventi renali maggiori in partecipanti con indice di massa corporea \geq 27 kg/m² e malattia cardiovascolare aterosclerotica e/o malattia renale cronica. “(di seguito “**Sperimentazione**”) codice Protocollo J11-MC-GZBO (di seguito **Protocollo**”) codice EU CT 2023-508630-34 sotto la responsabilità del Prof. Silvio Busceminel ruolo di Sperimentatore Principale (di seguito “**Sperimentatore**”), nel Dipartimento Assistenziale Integrato Medico;
- a seguito della sottomissione dell'emendamento (d) al Protocollo, datato 21 Marzo 2025, approvato in data 15 luglio 2025 si è resa necessaria una rivalutazione delle condizioni

economiche della sperimentazione di cui all' **Art. 6 – Corrispettivo**, più precisamente Art. 6.1 e l' **ALLEGATO A – BUDGET**;

- le premesse fanno parte integrante del presente Addendum al contratto n. 1.

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

1. a partire dalla data di ultima sottoscrizione del presente Addendum, l'Art 6.1 del Contratto viene emendato come segue:

omissis

6.1 Il corrispettivo pattuito, preventivamente valutato dall'Ente, per paziente eleggibile, valutabile e che abbia completato il trattamento sperimentale secondo il Protocollo e per il quale sia stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della Sperimentazione e dei costi di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 14538.00 (IVA non applicabile) per paziente (e complessivi € 218070.00 (IVA non applicabile) per n. 15 pazienti), e di € 7694.00 per la fase di Open Label Extention (OLE) per paziente (IVA non applicabile), per un totale di € 115410.00 come meglio dettagliato nel Budget qui allegato sub A.

omissis

2. a partire dalla data di ultima sottoscrizione del presente Addendum l' **ALLEGATO A – BUDGET** del Contratto viene eliminato nella sua interezza e sostituito con il nuovo **ALLEGATO A – BUDGET** come segue:

ALLEGATO A – BUDGET

ONERI E COMPENSI

Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente coinvolto nello studio

- 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.).

- Compenso lordo a paziente coinvolto nello studio: € 14538.00 (IVA non applicabile) -
Compenso a paziente coinvolto nello studio per le visite di Open Label Extention: € 7694.00 (IVA non applicabile).
- 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.
- Compenso per la Farmacia come da tariffe riportate nella tabella sottostante se lo studio non ricade in quanto normato con delibera dell' AOUP 406/2018.

Protocol Number:	J11-MC-GZBO
Country:	IT
Currency:	EUR - Euro
Date of the Study Budget	07.05.2025
Site	23363

Cost Per Patient		
Visit Number	Payment Code	Cost in EUR
Visit 1	RG001	1137
Visit 2	RG002	1003
Visit 3 (Remote)	RG003	333
Visit 4 (Remote)	RG004	333
Visit 5 (Remote)	RG005	333
Visit 6 (Remote)	RG006	333
Visit 7	RG007	612
Visit 8	RG008	646
Visit 9	RG009	661
Visit 10 (Remote)	RG010	228
Visit 11	RG011	891
Visit 12 (Remote)	RG012	228
Visit 13	RG013	517
Visit 14 (Remote)	RG014	228
Visit 15	RG015	795
Visit 16 (Remote)	RG016	228
Visit 17	RG017	517
Visit 18 (Remote)	RG018	228
Visit 19	RG019	795
Visit 20 (Remote)	RG020	228
Visit 21	RG021	517
Visit 22 (Remote)	RG022	228
Visit 23	RG023	795
Visit 24 (Remote)	RG024	228
Visit 25	RG025	517
Visit 26 (Remote)	RG026	228
Visit 27	RG027	795

Final Visit	FY	956
Total Cost Per Patient		14538

ADDITIONAL CRF-BASED PAYMENTS (Not Included in Cost per Patient):		
Item Name	Payment Code	Cost in EUR
EMV 12 Week Visits (Remote Visit 28, 32, 36, 40, 44, 48, etc.)	FL	228
EMV 24 Week Visits (Visits 29, 33, 37, 41, 45, 49, etc.)	FP	488
EMV 36 Week Visits (Remote Visits 30, 34, 38, 42, 46, 50, etc.)	FW	199
EMV 48 Week Visits (Visits 31, 35, 39, 43, 47, 51, etc.)	FX	762
Visit 601	PM	471
PDTV	ED	922
Remote in Place of Onsite Visit: Visit in place of Visits 25, and EMV 24 Week Visits (29, 33, 37, 41, 45, 49, etc.)	RM	267
Onsite in Place of Remote Visit: Visit in place of Visits (3-6, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26), and EMV 12 Week Visits (28, 32, 36, 40, 44, 48, etc.), and EMV 36 Week Visits (30, 34, 38, 42, 46, 50, etc.)	RN	544
UV	N/A	450
Screen Failure at Visit 1.	SF001	1137
Screen Failure at Visit 2; payment is in addition to V1.	SF002	1003

The cost per patient is based on the following procedures / items:
Pre-screening efforts prior to consent to confirm eligibility of potentially-eligible subjects
Prescreening informed consent
Demographics and Self-reported medical history
Excluded concomitant medications
Informed consent
Inclusion/exclusion criteria review
Randomization via IWRS
Complete physical exam; includes Medical history, Demographics, Educational level, Habits/ substance use, Height, Weight and Vital signs
Concomitant medications
Evaluation of antihypertensive, lipid-lowering, and antihyperglycemic medications
Adverse events
12-lead ECG (local) - single
Vital signs collected independent of Physical exam; includes Weight, Blood pressure and Pulse
Waist and Hip circumference (inclusive of two measurements per area assessed)
Blood draw
Specimen processing for central labs; includes prep and ship to Central Lab
Urine pregnancy test (Local Lab)
Specimen processing for central labs; includes Urine collection and prep and ship to Central Lab
eCOA Device Training [SF-36v2 Acute Form, EQ-5D-5L, KDQOL-36, KCCQ-23, PGIS Symptom Severity, PHQ-9]

eCOA Device Coordination [SF-36v2 Acute Form, EQ-5D-5L, KDQOL-36, KCCQ-23, PGIS Symptom Severity, PHQ-9, C-SSRS]

C-SSRS

NYHA classification

Healthcare Resource Utilization (HCRU)

Reinforcement of lifestyle measures

Training/Observing patients to self-administer injectable study medication

Dispense ancillary supplies.

<i>OLE: Cost Per Patient</i>		
<i>Visit Number</i>	<i>Payment Code</i>	<i>Cost in EUR</i>
Visit 99	RG099	1313
Visit 100 (Remote)	RG100	286
Visit 101 (Remote)	RG101	286
Visit 102 (Remote)	RG102	286
Visit 103 (Remote)	RG103	286
Visit 104 (Remote)	RG104	286
Visit 105	RG105	776
Visit 106	RG106	670
Visit 107 (Remote)	RG107	286
Visit 108	RG108	929
Visit 109 (Remote)	RG109	286
Visit 110	RG110	728
Visit 111 (Remote)	RG111	286
Visit 112	RG112	990
Total Cost Per Patient		7694

<i>OLE: ADDITIONAL CRF-BASED PAYMENTS (Not Included in Cost per Patient):</i>		
<i>Item Name</i>	<i>Payment Code</i>	<i>Cost in EUR</i>
ED	ET	740
Onsite in Place of Remote Visit: Visit in place of Visits (100, 101, 102, 103, 104, 107, 109, 111)	RN	497

<i>(OLE) The cost per patient is based on the following procedures / items:</i>
Informed consent
Inclusion/exclusion criteria review
Complete physical exam; includes Medical history, Demographics, Educational level, Habits/ substance use, Height, Weight and Vital signs
Concomitant medications
Evaluation of antihypertensive, lipid-lowering, and antihyperglycemic medications
Adverse events
12-lead ECG (local) - single
Vital signs collected independent of Physical exam; includes Weight, Blood pressure and Pulse
Waist and Hip circumference (inclusive of two measurements per area assessed)

Blood draw
Specimen processing for central labs; includes prep and ship to Central Lab
Urine pregnancy test (Local Lab)
Specimen processing for central labs; includes Urine collection and prep and ship to Central Lab
eCOA Device Coordination [SF-36v2 Acute Form, EQ-5D-5L, KDQOL-36, KCCQ-23, PGIS Symptom Severity, PHQ-9, C-SSRS]
C-SSRS
NYHA classification
Healthcare Resource Utilization (HCRU)
Reinforcement of lifestyle measures
Pharmacy Fee for Retatrutide/Placebo

Parte 2 - Costi aggiuntivi per esami strumentali e/o di laboratorio da effettuarsi sulla base del Tariffario dell'Ente (o in difetto sulla base del nomenclatore tariffario della Regione dove è situato il Centro di sperimentazione) vigente al momento dell'erogazione delle rispettive prestazioni.

ITEMS PAID BY INVOICE:	
Item name:	Cost in EUR
Pre-Screening at Visit 1 for Participants that did not completed V601 - Price is per patient. (Prescreening is paid at v601, this is ONLY applicable for participants who did not completed V601)	71
Repeat/additional blood draw if performed in accordance with the protocol.	15
Repeat/additional specimen processing for central labs if performed in accordance with the protocol; price is per tube.	24
Repeat/additional Urine pregnancy test (Local Lab).	21
Repeat/additional Urine collection for central labs; price is per sample and includes prep and ship to Central Lab.	19
Symptom-directed physical assessment at the discretion of the PI (or qualified staff), if performed in accordance with the protocol; price is per assessment. (Excludes cost of Vital signs collected during the exam, as the Vital signs are included in CPP at the scheduled visits. If unscheduled, the vital sign collection can be invoiced separately, if applicable.)	90
Repeat/additional Vital signs if performed in accordance with the protocol.	34
Repeat/additional ECG (single, local) if performed in accordance with the protocol.	84
Fundus photography at Visit 1 for participants with T2D at baseline and - for participants with CKD, T2D, and Retinopathy present at baseline at Visits 8, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, EMV 24, EMV 48, PDTV, FV and every 6 months thereafter during Extended Maintenance Visits, and for the Open Label Extension Visits 99, 105, 108, 110, 112, and ED - for participants with CKD, T2D WITHOUT Retinopathy findings at baseline at Visits 11, 15, 19, 23, 27, EMV 48, PDTV, FV and annually thereafter during	261

Extended Maintenance Visits, and for Open Label Extension Visits 108, 112, and ED, but may increase to every 6 months if retinopathy is found. - Additional Fundus photography may be performed if needed or if photographs are unevaluable if performed in accordance with the protocol for participants with T2D; price is per exam for both eyes and includes investigator staff time and effort to schedule the exam with outside ophthalmology professional.	
Repeat/Additional Ophthalmological testing per standard of care for participants with T2D and CKD when confirmation is needed, or for other clinically significant findings, if performed in accordance with the protocol; price is per exam and includes interpretation, report, site time and effort to schedule/coordinate.	316
Repeat/Additional Instruct/review injection training, if performed in accordance with the Protocol, price is per repeat training.	29
Pharmacy fee when dispensing is needed for dose escalations as performed in accordance with the protocol; price is per dispensing.	58
Initial Diabetes management education if performed in accordance with the Protocol, price is per patient.	75
Repeat/Additional Diabetes management education, if performed in accordance with the Protocol, price is per patient.	37
Repeat/Additional Reinforcement of lifestyle measures for participants in OLE, if performed in accordance with the Protocol, price is per patient.	29
Dispense ancillary supplies as needed; price is per dispensing.	29
Additional research staff Time & Effort for additional interim analyses (if required to fulfill the need of regulatory interactions or publication purposes, as outlined in the protocol); price is per patient.	46
Reconsenting Fee, if performed in accordance with the protocol.	28
Patient transfer fee (incoming) if performed in accordance with the protocol; price includes consult, repeat informed consent, repeat review/confirmation of patient eligibility, physical exam, vital signs, medical history, habits, height, weight, research staff time and effort for review of transfer source documents.	397
Patient transfer fee (outgoing) for the site transferring the patient to new site; price includes site staff time and effort to complete transfer to new site (medical record submission and consult with the other sites).	140
Vital status collection (Contact with participant's family, caregiver, pharmacist or primary care physician, or medical record review) if performed in accordance with the protocol; price is per collection.	172
Endpoint reporting if performed in accordance with the GZBO CEC charter (as referenced in the protocol); price is per event.	84

Unscheduled visit when performed in accordance with the protocol and reported in the eDC system; price is per visit and includes research staff time and effort, evaluation of Adverse Events, review of Concomitant Medications.	450
Reimbursement of translator services for activities performed in accordance with the protocol. Reimbursement of actual expenses based on proof of expense.	0.00
Reimbursement of locally-sourced glucometers if used in accordance with the protocol; requires third-party receipts, reimbursement of actual expenses up to the budgeted amount. Price is for one glucometer per patient.	36
Reimbursement of locally-sourced glucometer supplies if used in accordance with the protocol; requires third-party receipts, reimbursement of actual expenses up to the budgeted amount. Price is per month, per patient, and includes test strips, lancets, solution.	90
Local lab(s) not otherwise listed on this budget, if performed in accordance with the protocol, sponsor approval required; reimbursement of actual expenses based on third-party receipts; price intentionally left blank.	0.00
Reimbursement of locally-sourced medication(s) if used in accordance with the protocol; requires third-party receipts, reimbursement of actual expenses. Price intentionally left blank.	0.00

<i>Additional payments for the payee:</i>		
<i>Item name</i>	<i>Total Cost</i>	<i>Frequency</i>
Attività istruttoria (Start-up fee)	2000	1
SIV	150	1
Corrispettivo per ogni fornitura	50	Ogni arrivo
Visita di Monitoraggio	100	Ogni visita di monitoraggio, secondo attività
Visita di Monitoraggio da remoto	100	Ogni visita di monitoraggio, secondo attività
COV (Close-Out Visit)	150	1 (a fine Sperimentazione)
Preparazione reso da rispedire	50	Ogni collo preparato

Parte 3 - Indennità per i pazienti/accompagnatori coinvolti nello studio clinico:

Si fa rinvio al modello “Indennità per i partecipanti alla sperimentazione”, incluso nel dossier della domanda ai sensi del Regolamento (UE) n. 536/2014, da intendersi richiamato nel presente Contratto come sua parte integrante e sostanziale.

Patient reimbursement fees

<i>Item name:</i>	<i>Cost in EUR</i>
Patient travel for all visits conducted in accordance with the protocol; price is per mile/kilometer.	0.26
Additional patient travel costs (parking and tolls) for visits conducted in accordance with the protocol; reimbursement of actual expenses up to the budgeted limit based on third-party receipts or fee schedule. Price is per visit.	50
Patient public transport travel for all visits conducted in accordance with the protocol; reimbursement of actual expenses up to the budgeted limit based on third-party receipts or fee schedule. Price is per visit.	70
Reimbursement of Patient meals for all long visits and/or requiring fasting (1-2, 11, 15, 19, 23, 27, EMV 48 Week, PDTV, FV and Unscheduled Visit; and during OLE at Visits: 99, 105, 106, 108, 110, 112, and Visit ED) that are conducted in accordance with the protocol. Reimbursement of actual expenses up to the budgeted limit; price is per meal.	24
Reimbursement of additional meals for patient with excessive travel (>145 km round trip) following visits >3 hours long (1-2, 11, 15, 19, 23, 27, EMV 48 Week, PDTV, FV; and during OLE at Visits: 99, 105, 106, 108, 110, 112, and Visit ED) that are conducted in accordance with the protocol. Reimbursement of actual expenses up to the budgeted limit; price is per meal, payable up to two times per visit.	24
Hotel stay for patients with travel (>145 kilometers round trip) following long visits (Visits: 1-2, 11, 15, 19, 23, 27, EMV 48 Week, PDTV, FV; and during OLE at Visits: 99, 105, 106, 108, 110, 112, and Visit ED) that are conducted in accordance with the protocol. Reimbursement of actual expenses up to the budgeted limit based on third-party receipts. Price includes one overnight stay.	131

LIQUIDAZIONE E FATTURE

- I pagamenti per le visite dei pazienti verranno effettuati automaticamente circa 6 settimane dopo il completamento della visita nell'eCRF. Lo Sponsor non richiede all'Istituto di emettere fattura, tuttavia la fattura può essere emessa dopo il pagamento in caso di obbligo normativo/finanziario.
- Per gli articoli fatturabili, sarà richiesta una fattura e il pagamento verrà emesso 30 giorni dopo il ricevimento della fattura.

Le suddette nuove condizioni costituiranno parte integrante del Contratto e regoleranno pertanto in parte equa l'esecuzione dello stesso. Ogni altra condizione stabilita nel Contratto stipulato tra le parti rimane ferma ed invariata.

Il presente Addendum avrà efficacia a decorrere dalla data della sua ultima sottoscrizione, ove, però, le Parti abbiano dato esecuzione ad attività disciplinate dal presente Addendum in data precedente a quella dell'ultima sottoscrizione del presente Addendum, le attività eseguite *medio tempore* dovranno considerarsi regolamentate dalle previsioni contenute nel presente Addendum.

Il presente Addendum viene sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della Legge n. 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Addendum, 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. Le spese di bollo sono a carico del Promotore e saranno assolte in modo virtuale tramite Autorizzazione Intendenza di Finanza di FI n. 203563/79 del 14/08/79.

Il presente Addendum è soggetto a registrazione solo in caso di uso.

*** **

Letto, approvato e sottoscritto digitalmente.

Cork,

Per il Promotore: Il Procuratore Autorizzato

Dott. Akos Bodnar

Firma

(Firmato digitalmente)

Palermo,

Per l'Ente: Il Rappresentante Legale

Dott.ssa Mariagrazia Furnari

Firma

(Firmato digitalmente)