

<p align="center">Emendamento N. 1 alla Convenzione per sperimentazione clinica ("Convenzione") del 28 Agosto 2013 stipulata</p>	<p align="center">Amendment No. 1 to the Clinical Trial Agreement ("Agreement"), 28th August 2013 made</p>
<p align="center">da e tra:</p>	<p align="center">by and between:</p>
<p>Bayer Pharma AG, con sede in 13342 Berlino, Germania, di seguito "Bayer", rappresentata a fini del presente atto da PAREXEL International S.r.l, di seguito "CRO", con sede legale in Via Filippo Turati, 28 – 20121 Milano, codice Fiscale e Partita IVA n. 11375240154, Registro delle Imprese di Milano, in persona del rappresentante Mariapia Cirenei</p>	<p>Bayer Pharma AG, with main offices in 13342 Berlin, Germany, hereinafter named "Bayer", represented in the present act by PAREXEL International S.r.l., hereinafter named "CRO" with main offices in Via Filippo Turati, 28 – 20121 Milan, Fiscal Code and VAT no. 11375240154, and registered under a company's act by the Registrar of Companies for Milan in the person of its representative Mariapia Cirenei</p>
<p align="center">E</p>	<p align="center">AND</p>
<p>L'Azienda U.S.L. N. 8 di Cagliari (Codice Fiscale e Partita I.V.A. N. 02261430926, con sede legale in Selargius (Su Planu), Via Piero della Francesca, 1 nella persona del Commissario Straordinario Dott.ssa Savina Ortu (qui di seguito per brevità denominata "Azienda"), (di seguito collettivamente, "le Parti")</p>	<p>Azienda U.S.L. No. 8 di Cagliari tax code and VAT registration number 02261430926, with registered offices in Via Piero della Francesca, 1 – Selargius (Su Planu), represented by its chief executive Dr. Emilio Simeone (hereinafter "ASL"), (collectively hereinafter referred to as "Parties")</p>
<p align="center">PREMESSO CHE</p>	<p align="center">WHEREAS</p>
<p>(1) Bayer ha chiesto all'Azienda di condurre uno studio clinico sul farmaco sperimentale BAY q 3939/ ciprofloxacina polvere secca per inalazione (Dry Powder for Inhalation, DPI, di seguito "Farmaco in studio") intitolato: "Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico, per confrontare ciprofloxacina DPI 32,5 mg BID somministrata in modo intermittente ("on-off") per 28 giorni / sospesa per 28 giorni, o somministrata per 14 giorni / sospesa per 14 giorni, rispetto a placebo, per valutare il tempo alla prima riacutizzazione polmonare e la frequenza delle riacutizzazioni in soggetti con bronchiectasia non da fibrosi cistica", recante il codice Bayer BAY q 3939/15625 (di seguito, "Studio"), come descritto più dettagliatamente nel protocollo BAY q 3939/15625.</p>	<p>(1) Bayer has requested ASL to conduct a clinical trial involving the study drug BAY q 3939 / ciprofloxacin dry powder for inhalation (DPI) (hereinafter called the "Study Drug") entitled "Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study comparing Ciprofloxacin DPI 32.5 mg BID intermittently administered for 28 days on / 28 days off or 14 days on / 14 days off versus placebo to evaluate the time to first pulmonary exacerbation and frequency of exacerbations in subjects with non-cystic fibrosis bronchiectasis" with the Bayer number BAY q 3939/15625 (hereinafter referred to as "Study") as described in more detail in the protocol BAY q 3939/15625.</p>

ALLEGATO ALLA DELIBERAZIONE

N. 351 DEL 17 MAR. 2015

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO, IL DIRETTORE SANITARIO
Dott.ssa Antonella Carrera *Dott. Pier Paolo Pani*

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO
Dott.ssa Savina Ortu

f

(2) le Parti hanno sottoscritto la Convenzione in oggetto

(3) l'Emendamento al protocollo di studio del 28 ottobre 2013 è stato approvato dal Comitato Etico Indipendente Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari in data 23 Luglio 2014.

A seguito di tale Emendamento al protocollo di studio, le parti sono unanimemente disposte a emendare la suddetta Convenzione come segue:

ART. 4 - OBBLIGAZIONI DELLE PARTI

Il testo seguente sarà modificato come segue (le modifiche sono riportate in **grassetto e corsivo**):

6.1.3) Altri Pagamenti:

Il pagamento di altre quote o spese non incluse negli importi per paziente (come definito ai punti 6.1.1) e 6.1.2) di cui sopra) saranno effettuati secondo le seguenti cifre:

Procedura condizionata	Intervalli di pagamento / Altre informazioni	Amount per procedure EURO
Test di gravidanza sulle urine	Tutte le visite come da protocollo	6.00
Test di gravidanza su siero	Solo donne – Visita BL, fine trattamento, Visita di fine studio	17.00
Urinanalisi, microscopica	Se necessario	5.00
Biomarcatori dell'espettorato	Se richiesto (Visita BL, Visita 5, Visita 7, Visita 8, Visita 9, Visita 11	10.00
Ripetere il campione di espettorato	Durante lo screening, se necessario, una volta per soggetto	103.00

(2) The parties have entered into the above-referred Agreement;

(3) There has been a Protocol amendment dated the 28th October 2013, approved by the LEC "Comitato Etico Indipendente Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari" on 23rd July 2014

As a result of the Protocol amendment the parties are jointly willing to amend the above-referred Agreement as follows:

ARTICLE 4 – THE PARTIES' OBLIGATIONS

The following wording will be amended (changes are highlighted in **bold and italic**):

to

6.1.3) Other Payments:

Payment for other fees or expenses that are not included in the Per Subject Fee (as defined in Section 6.1.1) and 6.1.2) above) will be made according to the following rates:

Conditional Procedure	Payment Point / Other Information	Per procedure Euros
Urine pregnancy test	All visits per Protocol	6.00
Serum pregnancy test	Female only at BL EOT and EOS visit	17.00
Urinalysis, microscopic	If needed	5.00
Sputum biomarkers	if done. At Visit BL, V5, V7, V8, V9, V11,	10.00
Repeat sputum sample	During screening, if required, once per Subject;	103.00




<p>6.1.4) Visite non programmate</p> <p>Per tutte le visite non programmate a causa di riacutizzazione sarà corrisposto l'importo di 249 euro a copertura di: raccolta, gestione e analisi presso il laboratorio locale dei campioni di espettorato, terapia farmacologica concomitante, costi di esami obiettivi più approfonditi, onorari dei tecnici di laboratorio e onorari dei medici e dei coordinatori dello Studio. Tale importo sarà versato da Bayer tramite la CRO <i>su ricevimento di nota di pagamento a cui seguirà regolare fatturazione dopo il pagamento</i>, documentazione di supporto e eCRF compilate. <i>Tutte le visite non programmate che stabiliscano la necessità di assistenza medica aggiuntiva saranno rimborsate (a seconda della prestazione medica aggiuntiva erogata) dalla CRO per conto di Bayer al ricevimento di una fattura corrispondente con relativa documentazione giustificativa, e delle eCRF compilate.</i></p>	<p>6.1.4) Unscheduled Visits</p> <p>All unscheduled visits for exacerbation will be remunerated with the amount of 249.00€ which covers collection, handling, and local laboratory processing of sputum samples concomitant medication, costs of expanded physical examinations, laboratory technician fees, and physician and study coordinator fees which will be paid by CRO on behalf of Bayer <i>upon receipt of a credit note, to be followed by a valid invoice after payment</i>, support documentation, and completed eCRF. <i>All unscheduled visits which result in additional medical care will be reimbursed (according to the actual additional medical service which was provided) by CRO on behalf of Bayer upon receipt of an invoice corresponding support documentation, and completed eCRF</i></p>
<p>6.1.6) Fallimenti allo Screening:</p> <p>Per quanto riguarda i soggetti in studio che hanno passato lo screening, ma non soddisfano i criteri di arruolamento, la CRO per conto di Bayer rimborserà l'Azienda solamente per le spese effettivamente sostenute fino ad un massimo di Euro 452 per i fallimenti allo screening che falliscono a causa della coltura dell'espettorato con esito negativo, <i>gravidanza, mancata rispondenza al criterio di inclusione n.4 (FEV1), dati storici che indicano valori inferiori, esacerbazione o evento imprevedibile compresa la revoca del consenso.</i> Il rimborso sarà effettuato al ricevimento di una fattura, della relativa documentazione di supporto e delle eCRF completate.</p>	<p>6.1.6) Screen Failures:</p> <p>With regard to trial subjects who have gone through screening but did not meet the enrolment criteria, CRO on behalf of Bayer will only reimburse ASL for the actual costs incurred up to a maximum of 452.00€ for screen failures who fail due to negative sputum culture <i>pregnancy, Failing inclusion criterion 4 (FEV1), providing historical data indicate lower values, exacerbation or unforeseeable event including withdrawal of consent.</i> Reimbursement will be made upon receipt of an invoice, corresponding support documentation, and completed eCRF</p>
<p>Tutti gli altri termini e condizioni della suddetta Convenzione, rimangono invariati e mantengono la</p>	<p>All other terms and conditions of the above-referred Agreement remain unchanged and in full force and</p>

<p>loro piena efficacia, salvo diversamente specificato in questa sede. Il presente emendamento alla Convenzione entrerà in vigore con l'apposizione dell'ultima firma in calce, salvo diversamente specificato.</p>	<p>effect, if not otherwise specified herein This amendment of the Agreement shall be effective with the last signature below if not otherwise stated</p>
--	---

Firma a nome e per conto di:
SPONSOR: Bayer HealthCare AG rappresentata da Bayer Pharma AG tramite il suo mandatario autorizzato
Dr.ssa Mariapia Cirenei,
General Manager of Business Administration
PAREXEL International S.r.l.

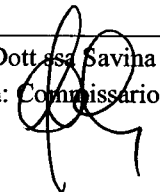
Luogo/data: Milano 12/02/2015



Nome: Dr. Vittorio Carrera
 Qualifica: Manager G.R.O., START, Study Startup – Un Delegato alla firma
 Parexel International Srl

Firma a nome e per conto di Azienda U.S.L. N. 8 di Cagliari

Luogo/data: _____



Nome: Dott.ssa Savina Ortu
 Qualifica: Commissario Straordinario



D.