

DELIBERAZIONE NR. 618 DEL 09/05/2024

OGGETTO: EMENDAMENTO N. 2 ALLA CONVENZIONE ECONOMICA DELLO STUDIO MRX-503 (REG. 2019-0248) IN CORSO PRESSO LA SC PEDIATRIA

**IL DIRETTORE GENERALE**  
nella persona del Dott. Francesco Locati

**ASSISTITO DA:**

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

DR. GIANLUCA VECCHI

IL DIRETTORE SANITARIO

DOTT. MAURO MORENO

IL DIRETTORE SOCIOSANITARIO

DR.SSA SIMONETTA CESA

**Premesso che:**

- con deliberazione n. 727 dell'11/05/2022 è stato autorizzato l'avvio dello studio MRX-503 (reg. 2019-0248), con titolo: "Studio di estensione in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di maralixibat nel trattamento di soggetti con colestasi intraepatica progressiva familiare (PFIC)", proposto dalla CRO Premier Research Group per conto del promotore Mirum Pharmaceuticals Inc., presso l'UOC Pediatria (ora SC Pediatria);
- con la stessa deliberazione è stato affidato l'incarico di sperimentatore principale al prof. Lorenzo D'Antiga;
- con deliberazione n. 1337 del 05/10/2023 è stato autorizzato l'emendamento n. 1 con modifica al budget di studio e aggiornamento del termine di durata dello studio;

**Rilevato** che in ragione delle variazioni introdotte dall'emendamento n. 2A al protocollo datato 15/06/2020, già richiamato nelle premesse del contratto stipulato in data 16/05/2022, il promotore si impegna a corrispondere l'importo aggiuntivo di 43,29 € per ciascuna visita aggiuntiva di Long Term Follow Up (LTFU) annuale, nel caso in cui quest'ultima potrà essere effettuata;

**Precisato** che la visita aggiuntiva di LTFU potrà essere effettuata, con cadenza annuale, fino a quando il paziente non avrà subito un trapianto di fegato, non sarà deceduto, non ritirerà il consenso o il promotore informerà il centro sperimentale del termine dell'attività di LTFU;

**Dato atto** che l'analisi di fattibilità locale per la valutazione di copertura dei costi a carico dell'azienda ha dato esito positivo;

**Atteso** che tali circostanze modificative rendono necessaria l'approvazione di un emendamento al contratto vigente;

**Preso atto** che in data 02/05/2024 è pervenuto il testo dell'emendamento n. 2 alla convenzione economica, concordato con il promotore e allegato al presente provvedimento, che recepisce la su menzionata variazione;

**Dato atto** che la dr.ssa Monia Maria Beatrice Lorini, direttore della SC Ricerca clinica, sviluppo e innovazione, è responsabile del procedimento;

**Acquisito** il parere del direttore amministrativo, del direttore sanitario e del direttore sociosanitario;

### DELIBERA

1. di approvare e sottoscrivere con la CRO Premier Research Group, che agisce per conto del promotore Mirum Pharmaceuticals Inc., l'emendamento n. 1 alla convenzione economica relativa allo studio MRX-503 (reg. 2019-0248), nel testo allegato al presente atto (all. A);
2. di affidare la responsabilità di sperimentatore principale al prof. Lorenzo D'Antiga;
3. di dare atto che la dr.ssa Monia Maria Beatrice Lorini, direttore della SC Ricerca clinica, sviluppo e innovazione, è responsabile del procedimento.

IL DIRETTORE GENERALE  
Dott. Francesco Locati

<p style="text-align: center;"><b><u>AMENDMENT 2 TO THE CLINICAL TRIAL AGREEMENT</u></b></p> <p style="text-align: center;"><b><u>“An Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC)”</u></b></p> <p style="text-align: center;"><b><u>Protocol code: MRX-503</u></b></p>	<p style="text-align: center;"><b><u>EMENDAMENTO 2 AL CONTRATTO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA</u></b></p> <p style="text-align: center;"><b><u>“Studio di estensione in aperto per valutare l’efficacia e la sicurezza a lungo termine di Maralixibat nel trattamento di soggetti con Colestasi Intraepatica Progressiva Familiare (PFIC) ”</u></b></p> <p style="text-align: center;"><b><u>Codice protocollo: MRX-503</u></b></p>
<p>This Amendment no. 2 (“Amendment no. 2”) to the Clinical Trial Agreement, executed by and between:</p>	<p>Il presente Emendamento n. 2 (“Emendamento n. 2”) al Contratto di Sperimentazione Clinica, stipulato da e tra:</p>
<p><b>ASST Papa Giovanni XXIII</b> (hereinafter the “Entity” or “PG23”), headquartered in Piazza OMS, n. 1, 24127 Bergamo, Italy, tax code and VAT no. 04114370168, with certified email address ufficioprotocollo@pec.asst-pg23.it, through its Legal Representative Dr. Francesco Locati, in the capacity of Director General, with the powers to enter into this Agreement</p>	<p><b>ASST Papa Giovanni XXIII</b> (d’ora innanzi denominata “Ente” o “PG23”), con sede legale in Piazza OMS, n. 1, 24127 Bergamo, Italy, P.I. e C.F. 04114370168, con recapito di posta elettronica certificata all’indirizzo ufficioprotocollo@pec.asst-pg23.it, in persona del Legale Rappresentante, Dott. Francesco Locati, in qualità di Direttore Generale, munito di idonei poteri di firma del presente atto</p>
<p>and</p>	<p>e</p>
<p><b>Premier Research Group S.L.U.</b>, with registered office at Camino de la Zarzuela 19, 1<sup>ª</sup>B, 28023 Madrid, Spain, VAT-ID B-84664655 (hereinafter referred to as “CRO”), represented herein by its Legal Representative Ms. Andrea Ochoa Andrès, that acts on behalf of <b>Mirum Pharmaceuticals Inc</b>, (hereinafter also referred to as “Sponsor”), with registered office at 950 Tower Lane, Suite 300, Foster City, CA 94404, US, in virtue of Letter of Authorization dated 30<sup>th</sup> October 2019</p>	<p><b>Premier Research Group S.L.U.</b> con sede legale in Camino de la Zarzuela 19, 1<sup>ª</sup>B, 28023 Madrid, Spagna, VAT-ID B-84664655, (di seguito per brevità la “CRO”), in persona del suo Legale Rappresentante Sig.ra Andrea Ochoa Andrès, la quale agisce per conto di <b>Mirum Pharmaceuticals Inc</b>, (di seguito per brevità il “Promotore”) con sede legale in 950 Tower Lane, Suite 300, Foster City, CA 94404, Stati Uniti, in virtù di Lettera di Autorizzazione datata 30 ottobre 2019</p>
<p>Together the CRO and Entity are the “Parties” and each is a “Party”.</p>	<p>La CRO e l’Ente sono definiti, collettivamente, le “Parti” e ognuna di loro è una “Parte”.</p>
<p><b>WHEREAS</b></p>	<p><b>PREMESSO CHE</b></p>
<p>on 16/05/2022 the Parties have entered into a Clinical Trial Agreement (hereinafter the “Agreement”) for the study “<b>An Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety</b></p>	<p>in data 16/05/2022 le Parti hanno sottoscritto un Contratto di Sperimentazione Clinica (di seguito “Contratto”) per lo studio “<b>Studio di estensione in aperto per valutare l’efficacia e la sicurezza a</b></p>

<p><b>and Efficacy of Maralixibat in the Treatment of Subjects with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC)",</b> protocol code: MRX-503, EudraCT code No. 2019-003395-39, under the responsibility of Prof. Lorenzo D'Antiga, as the Scientific Director of the Trial covered by this Agreement (the "Principal Investigator"), at UOC Pediatrics, now SC Pediatrics (hereinafter the "Trial Site");</p>	<p><b>lungo termine di Maralixibat nel trattamento di soggetti con Colestasi Intraepatica Progressiva Familiare (PFIC)",</b> codice protocollo: MRX-503, codice EudraCT n. 2019-003395-39, sotto la responsabilità del Prof. Lorenzo D'Antiga, in qualità di Responsabile scientifico della Sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito "Sperimentatore principale"), presso l'UOC Pediatria, ora SC Pediatria (di seguito "Centro Sperimentale");</p>
<p>the Parties desire to amend the Agreement, in accordance with the terms and conditions set forth in this Amendment, to include the visits of annual Long Term Follow Up (LTFU) for data collection on disease progression from each former Trial participant who completed the Trial and consented to such LTFU, as specified by the Protocol version 2A dated 15 June 2020, already referred to in the premises of the Agreement signed on 16/05/2022;</p>	<p>le Parti desiderano emendare il Contratto, secondo le condizioni e modalità espone in questo Emendamento, per includere le visite di follow-up annuale a lungo termine (LTFU) per la raccolta di dati sulla progressione della malattia da parte di ogni ex partecipante alla Sperimentazione che ha completato la Sperimentazione e che ha acconsentito a tale LTFU, come specificato dal Protocollo versione 2A del 15 giugno 2020, già richiamato nelle premesse del Contratto stipulato in data 16/05/2022;</p>
<p><b>Now therefore, the Parties agree that:</b></p>	<p><b>Tutto ciò premesso, le Parti convengono che:</b></p>
<p>in consideration of the mutual promises, covenants and agreements herein contained, the Parties sign this Amendment no.2 and accept as follows:</p>	<p>in considerazione delle promesse, dei patti e degli accordi reciproci contenuti nel presente documento, le Parti sottoscrivono il presente Emendamento n.2 e accettano quanto segue:</p>
<p>1. The budget set forth in the Attachment A Agreement is hereby integrated to include the budget items outlined in Appendix C attached to this Amendment;</p>	<p>1. Il budget stabilito nell'Allegato A del Contratto è integrato per includere le voci di budget delineate nell'Appendice C, allegata al presente Emendamento;</p>
<p>2. This Amendment No. 2 is to be considered an integral part of the Agreement itself.</p>	<p>2. Il presente Emendamento n.2 è da considerarsi parte integrante del Contratto stesso.</p>
<p>Except as specifically modified and amended herein, all the terms, provisions and requirements contained in the Agreement remain unchanged and in full force and effect.</p>	<p>Fatto salvo quanto specificamente modificato ed emendato nel presente Emendamento, tutti i termini, le disposizioni e i requisiti contenuti nel Contratto restano invariati e pienamente validi ed efficaci.</p>

<p>This Amendment is effective, for any and all purposes, as of the date of last signature of this Amendment;</p>	<p>Il presente Emendamento entra in vigore, ad ogni e qualsiasi effetto, a decorrere dalla data di ultima firma del presente Emendamento;</p>
<p>This Amendment is signed digitally in accordance with art.24 of L.D. 82/2005, as per the provision of art.15, paragraph 2bis of Law no.241/1990, as added by art.6, L.D. no.179 dated 18/10/2012, converted into Law no.22 dated 17/12/2012. The levies and taxes inherent and consequent to the execution of this Amendment, including the stamp duty on the digital original referred to in art.2 of Table Attachment A – tariff part I of PD no.642/1972 and the registration levy, must be paid in respect of applicable legislation. The stamp duty is paid through the F23 form of the Revenue Agency.</p>	<p>Il presente Emendamento 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 Emendamento, ivi comprese l’imposta di bollo sull’originale informatico di cui all’art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l’imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile. L’imposta di bollo viene assolta mediante modulo F23 dell’Agenzia delle Entrate.</p>
<p>This Amendment no. 2 is stipulated in Italian and translated into English. In case of discrepancies between the Italian and English versions, the Italian version will prevail.</p>	<p>Il presente Emendamento n. 2 è stipulato in lingua italiana ed è tradotto in lingua inglese. In caso di difformità tra la versione italiana e quella inglese, prevale la versione in lingua italiana.</p>
<p>[signature page follows]</p>	<p>[segue pagina delle firme]</p>

Read, approved and digitally signed	Letto, approvato e sottoscritto digitalmente
-------------------------------------	--

**On behalf of CRO / Per la CRO**

The Legal Representative / Il Rappresentante legale  
Ms. Andrea Ochoa Andrès

Signature / Firma \_\_\_\_\_

**On behalf of Entity / Per l'Ente**

The General Manager / Il Direttore Generale  
Dr. / Dott. Francesco Locati

Signature / Firma \_\_\_\_\_

**For acknowledgement and acceptance**

**Per presa visione e accettazione**

The Principal Investigator/ Lo Sperimentatore Principale  
Dr. Lorenzo D'Antiga / Prof. Lorenzo D'Antiga

Signature / Firma \_\_\_\_\_

**SC Ricerca Clinica, Sviluppo e Innovazione**

Il Responsabile del Procedimento: dott.ssa Monia M.B. Lorini  
Pratica trattata da dr.ssa Sonia Paganessi  
Visto – procedere Direttore Sanitario dott. Mauro Moreno

## Appendix C - LTFU budget / Appendice C – budget LTFU

Il Promotore si impegna a corrispondere l'importo aggiuntivo di 43,29 € per ciascuna visita aggiuntiva di Long Term Follow Up annuale. / The Sponsor undertakes to pay the additional amount of €43.29 for each additional annual Long Term Follow Up visit.

Il follow-up annuale sarà effettuato fino a quando il paziente non avrà subito un trapianto di fegato, non sarà deceduto, non ritirerà il consenso o il Promotore informerà il Centro Sperimentale del termine dell'attività di LTFU. / The annual follow-up will be performed until the patient has a liver transplant, passes away, withdraws consent or the Sponsor informs the Trial Site about the end of the LTFU activity.

<b>Long Term Follow-up</b>			
	<b>OH?</b>	<b>Cost</b>	<b>Total</b>
<b>Study Procedure</b> - Subject Contact	Y	24,00	24,00
<b>Non Procedures</b> - Study Coordinator Fee Per Visit	Y	13,00	13,00
<b>Visit Subtotal (Procedures and Non-Procedures)</b>		37,00	37,00
<b>Overhead</b>		6,29	6,29
<b>Total Per Visit LTFU (w/OH)</b>		43,29	<b>43,29</b>

**ATTESTAZIONE DI REGOLARITA' AMMINISTRATIVO-CONTABILE** (proposta n. 660/2024)

Oggetto: EMENDAMENTO N. 2 ALLA CONVENZIONE ECONOMICA DELLO STUDIO MRX-503  
(REG. 2019-0248) IN CORSO PRESSO LA SC PEDIATRIA

**SC PROPONENTE**

Si attesta la regolarità tecnica del provvedimento, essendo state osservate le norme e le procedure previste per la specifica materia.

Si precisa, altresì, che:

A. il provvedimento:

- prevede
- non prevede

COSTI diretti a carico dell'ASST

B. il provvedimento:

- prevede
- non prevede

RICAVI da parte dell'ASST.

Bergamo, 02/05/2024

Il Direttore

Dr. / Dr.ssa Lorini Monia Maria  
Beatrice



## GESTORE DI BUDGET

Si attesta che i RICAVI previsti:

- ✓ sono contabilizzati su:  finanziamenti SSR e/o ricavi diretti  
 fondi di struttura e/o contributi vincolati

polo ospedaliero	rete territoriale	importo imponibile	importo IVA	importo totale
X		43,29 € (solo se la visita sarà effettuata)		43,29 € (solo se la visita sarà effettuata)

Si attesta, altresì, che i RICAVI relativi al presente provvedimento sono derivanti da:

*(indicare centro di costo e autorizzazione se esistente)*

- cessione beni      cdc aut /anno  
 cessione servizi      cdc aut /anno  
 libera professione      cdc aut /anno  
 solvenza aziendale      cdc aut /anno  
 contributi pubblici      cdc aut /anno  
 contributi privati      cdc aut /anno  
 erogazioni liberali      cdc aut /anno  
 altro      cdc. aut /anno  
 vedi allegato

Bergamo, 02/05/2024

Il Direttore  
Dr. / Dr.ssa Lorini Monia Maria  
Beatrice

## SC BILANCIO PROGRAMMAZIONE FINANZA E CONTABILITÀ

Viste le attestazioni del gestore di spesa, si certifica che:

B i RICAVI derivanti dal presente provvedimento saranno contabilizzati al/ai seguente/i conto/i del bilancio:

n. conto	descrizione del conto	n. aut/anno	n. sub-aut	importo imponibile	importo IVA	importo totale
402210030	Sperimentazione Farmaci			43,29 € (solo se la visita sarà effettuata)		43,29 € (solo se la visita sarà effettuata)

Bergamo, 03/05/2024

Il Direttore  
Dr.ssa Coccoli Antonella

## PARERE DIRETTORI

all'adozione della proposta di deliberazione N.660/2024

ad oggetto:

EMENDAMENTO N. 2 ALLA CONVENZIONE ECONOMICA DELLO STUDIO MRX-503 (REG. 2019-0248) IN CORSO PRESSO LA SC PEDIATRIA

Ciascuno per gli aspetti di propria competenza, vista anche l'attestazione di regolarità amministrativo-contabile.

<b>DIRETTORE AMMINISTRATIVO :</b> Ha espresso il seguente parere: <input checked="" type="checkbox"/> FAVOREVOLE NON FAVOREVOLE ASTENUTO	Vecchi Gianluca
Note:	

<b>DIRETTORE SANITARIO :</b> Ha espresso il seguente parere: <input checked="" type="checkbox"/> FAVOREVOLE NON FAVOREVOLE ASTENUTO	Moreno Mauro
Note:	

<b>DIRETTORE SOCIOSANITARIO :</b> Ha espresso il seguente parere: <input checked="" type="checkbox"/> FAVOREVOLE NON FAVOREVOLE ASTENUTO	Cesa Simonetta
Note:	

**CERTIFICATO DI PUBBLICAZIONE**

---

**Publicata all'Albo Pretorio on-line  
dell'Azienda socio sanitaria territoriale  
"Papa Giovanni XXIII" Bergamo**

**per 15 giorni**

---