

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



Deliberazione n. 767

del. 17-09-2020

Emendamento alla convenzione economica stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Oncologia e la Società ICON Clinical Research Limited, in nome e per conto della MedImmune LLC controllata da Astra Zeneca PLC, per la conduzione di una sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di fase 2, in aperto, multicentrico, randomizzato, su piattaforma multi farmaco di durvalumab in monoterapia o in combinazione con nuovi agenti in soggetti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato, non resecabile, in stadio III (COAST). Prot. D91080C00001.

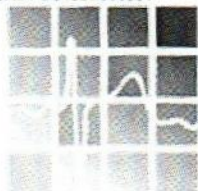
Sperimentatore: Dott. S. Rizzo
 Centro: U.O.C. di Oncologia
 Sponsor: Astra Zeneca
 CRO: ICON Clinical Research Limited

DIREZIONE GENERALE Il Responsabile dell'Ufficio Atti deliberativi e Collegio Sindacale Sig.ra G. Scalici	Area Gestione Economico - Finanziaria 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 della Legge 15/68 e della Legge 241/90, recepita in Sicilia con la L.R. 10/91, 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 Dirigente Amministrativo :

Il Commissario Straordinario
 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 Sanitario dott.ssa Giovanna VOLO
 Svolge le funzioni di segretario verbalizzante



**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



Delibera n. 767 del 17-09-2020

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. del con la quale si è sottoscritta la convenzione economica per lo svolgimento dello studio (COAST) - Prot. D91080C00001 - PI Dott. S. Rizzo;
- VISTO** Il verbale n. 3, rilasciato dal Comitato di Bioetica Palermo 1 nella seduta del 16/03/2020, relativamente all'approvazione dell'emendamento al protocollo n. 3 del 27 agosto 2019, che comporta l'aggiunta della valutazione ECOG nella tabella compenso a visita;
- CONSIDERATO** che a seguito del suddetto emendamento si rende necessario modificare la convenzione economica originaria ed in particolare l'art. 4 "Obbligazioni delle parti" con le nuove tabelle dei pagamenti per ogni visita per singolo braccio di trattamento alla luce della modifica dei



**Azienda Ospedaliera Universitaria
Policlinico Paolo Giaccone
di Palermo**



compensi a visita;

VISTO

l'emendamento 1 alla convenzione economica con le nuove modifiche da apportare;

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

DELIBERA

Di approvare l'emendamento n. 1 alla convenzione economica stipulata tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone e la Icon Clinical Research Limited per lo svolgimento della sperimentazione clinica Coast Prot. D91080C00001 - Sperimentatore Principale Dott. S. Rizzo, che modifica l'art. 4 "Obbligazioni delle parti" con le nuove tabelle dei pagamenti per ogni visita per singolo braccio di trattamento alla luce dell'inserimento di nuove visite e della modifica dei compensi a visita;

A tal fine, di procedere alla stipula del relativo atto convenzionale emendamento 1 secondo lo schema allegato alla presente deliberazione unitamente al protocollo che ne fa parte integrante.



Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo



Il Direttore Sanitario
Dott.ssa Giovanna Volo

Il Commissario Straordinario
Ing. Alessandro Callagirone

Il 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 20-09-2020 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 _____

EMENDAMENTO N. 1	AMENDMENT No. 1
Il presente Emendamento della Convenzione (di seguito " Emendamento n. 1 ") viene redatto e stipulato alla data dell'ultima firma apposta al documento (di seguito " Data di decorrenza ")	This Agreement Amendment (" Amendment no. 1 ") is made and entered into effective as the last signature of this document (hereinafter " Effective Date ")
TRA:	BETWEEN:
L'Azienda Azienda Policlinico Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo (di seguito per brevità " Azienda "), con sede in Via del Vespro 127 - 90127 Palermo, Codice Fiscale 80023730825, P.I. 00605880822, nella persona del Commissario Straordinario Dott. Alessandro Caltagirone	The Hospital Azienda Policlinico Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo (hereinafter referred to as " Hospital "), with head office at Via del Vespro 127 - 90127 Palermo, Fiscal Code 80023730825, VAT No. 00605880822 represented by the Special Commissioner Dr. Alessandro Caltagirone
DA UNA PARTE,	ON THE ONE HAND,
E	AND
ICON Clinical Research Limited (qui di seguito definita la " CRO "), con sede legale in South County Business Park, Leopardstown, Dublino 18, Irlanda, Partita IVA IE 8201978R, nella persona del procuratore delegato alla firma del presente emendamento della convenzione, che agisce per conto di MedImmune, LLC, una consociata interamente controllata di AstraZeneca PLC (d'ora innanzi " Promotore "), con sede in One MedImmune Way, Gaithersburg MD 20878 Stati Uniti D'America	ICON Clinical Research Limited (hereinafter defined as the " CRO "), with registered office at South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, VAT Registration No. IE 8201978R, in the person of the attorney appointed to sign this amendment agreement, who is acting on behalf of MedImmune, LLC, a wholly owned subsidiary of AstraZeneca PLC (hereinafter the " Sponsor "), whose main offices are at One MedImmune Way, Gaithersburg MD 20878 USA
DALL'ALTRA PARTE,	ON THE OTHER HAND,
Il Promotore e l'Azienda sono indicati individualmente come " Parte " o congiuntamente	The Sponsor and the Hospital are individually referred to as a " Party " or collectively as the

come " Parti " nel contesto di questo Emendamento no. 1.	" Parties " in the context of this Amendment no. 1.
PREMESSO CHE	WHEREAS
A. in data 15 novembre 2019 le Parti hanno stipulato la convenzione (qui di seguito definita la " Convenzione ") relativa alla sperimentazione clinica dal titolo "Studio di fase 2, in aperto, multicentrico, randomizzato, su piattaforma multifarmaco di durvalumab in monoterapia o in combinazione con nuovi agenti in soggetti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato, non resecabile, in stadio III (COAST)" (qui di seguito la " Sperimentazione "), codice protocollo n. D91080C00001 (qui di seguito il " Protocollo "), da svolgersi sotto la responsabilità scientifica del Dott. Sergio Rizzo (di seguito lo " Sperimentatore Principale "), presso la U.O. di Oncologia dell'Azienda;	A. on 15 November 2019, the Parties entered in to a clinical study agreement (hereinafter defined as the " Agreement ") related to a clinical trial entitled "A Phase 2, Open-label, Multicenter, Randomized, Multidrug Platform Study of Durvalumab Alone or in Combination with Novel Agents in Subjects with Locally Advanced, Unresectable, Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (COAST)" (hereinafter defined as the " Trial "), protocol No. D91080C00001 (hereinafter the " Protocol "), to be carried out under the scientific responsibility of Dr. Sergio Rizzo (hereinafter the " Principal Investigator "), at the U.O. di Oncologia (Oncology Unit) of the Hospital;
B. a seguito dell'emendamento al Protocollo n. 3 datato 27 agosto 2019, si è reso necessario emendare la sopracitata Convenzione al fine di: aggiungere la valutazione ECOG al Giorno 1 (\pm 3 giorni) dal Ciclo 5 al Ciclo 13 nelle "TABELLE COMPENSI A VISITA"	B. following the amendment to Protocol No. 3 dated 27 August 2019, it was necessary to amend the aforementioned Agreement in order to: add the ECOG performance status at Day 1 (\pm 3 days) from Cycle 5 to Cycle 13 in the "VISIT PAYMENTS TABLES"

per ogni Braccio	for each Arm
C. in data 16 marzo 2020, il Comitato Etico dell'Azienda ha espresso parere favorevole all'emendamento al Protocollo;	C. on 16 March 2020, the Ethics Committee of the Hospital expressed a favourable opinion on the Protocol amendment;
D. le premesse fanno parte integrante del presente Emendamento n. 1	D. the premises form an integral part of this Amendment no. 1.
TUTTO CIO' PREMESSO, SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE:	NOW, THEREFORE, IT IS AGREED AND IT IS STIPULATED AS FOLLOWS:
Le Parti desiderano modificare la Convenzione secondo i termini e le condizioni dell'Emendamento n. 1 per: <ul style="list-style-type: none"> • modificare l'ART. 4 – OBBLIGAZIONI DELLE PARTI con le nuove tabelle dei Pagamenti per ogni visita per ogni singolo braccio di trattamento alla luce della modifica ai compensi di cui sopra; • modificare il PROSPETTO 1 DELL'ALLEGATO A con le nuove TABELLE COMPENSI A VISITA per ogni singolo braccio di trattamento alla luce della modifica ai compensi di cui sopra e la tabella Costi Fatturabili con l'inserimento di alcune voci non presenti nella Convenzione <p>Art. 4 – Obligations of the Parties ...omissis...</p> <p>A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo</p>	The Parties now wish to amend the Agreement as per the terms and conditions of the Amendment to: <ul style="list-style-type: none"> • replace ART. 4 – OBLIGATIONS OF THE PARTIES with new tables of the Payment for each visit for each treatment arm in the light of the above mentioned budget modification; • replace the SCHEDULE 1 TO EXHIBIT A with new tables of the VISIT PAYMENTS TABLES for each treatment arm in the light of the above mentioned budget modification and the Invoiceable Fees table with the addition of some items which were not present in the Agreement <p>Art. 4 - Obbligazioni delle Parti ...omissis...</p> <p>To cover the costs arising from and/or generated by the Trial, for each eligible and evaluable patient included and treated according to the</p>

e le condizioni della presente Convenzione e per il quale viene consegnata la relativa scheda raccolta dati (di seguito definita "CRF", Case Report Form) completata e ritenuta valida dal Promotore, gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il compenso massimo (oppure ipotizzato in base al numero di cicli di terapia, etc.) a paziente completato e valutabile sarà di € 26.137,20 (ventiseimilacentotrentasette/20) per ogni paziente randomizzato nel braccio di controllo (durvalumab in monoterapia), € 30.640,80 (trentamila seicento quaranta/80) per ogni paziente randomizzato nel braccio A (durvalumab + oleclumab) ed € 41.847,60 (quarantunomilaottocentoquarantasette/60) per ogni paziente randomizzato nel braccio B (durvalumab + monalizumab).

Protocol and the terms of this Agreement and for whom the respective case report form (hereinafter defined as the "CRF") is submitted completed and deemed valid by the Sponsor, the amounts listed below, based on activities completed (amounts in Euros, excluding VAT). The maximum remuneration (or assumed based on the number of therapy cycles, etc.) per completed and evaluable patient will be € 26,137.20 (twentysixthousandonehundredthirtyseven/20) for each patient randomised in control arm (durvalumab monotherapy), € 30,640.80 (thirtythousandsixhundredforty/80) for each patient randomized in arm A (durvalumab + oleclumab) and € 41.847,60 (fortyonethousandeighthundredfortyseven/60) for each patient randomized in arm B (durvalumab + monalizumab).

VISIT	
Payment for each visit	Amount
Control arm (durvalumab monotherapy)	(Euro), net of VAT
Screening Visit (Day -28 to Day -1)	2.150,40
Cycle 1 day 1	1.392,00
Cycle 2 day 1	1.368,00
Cycle 3 day 1	1.296,00
Cycle 4 day 1	1.296,00

VISITA	
Pagamento per ogni visita	Importo
Braccio di controllo (durvalumab monoterapia)	(Euro), in IVA esclusa
Visita di screening (da giorno -28 fino a giorno -1)	2.150,40
Ciclo 1 giorno 1	1.392,00
Ciclo 2 giorno 1	1.368,00
Ciclo 3 giorno 1	1.296,00
Ciclo 4 giorno 1	1.296,00

Imposta di bollo assolta in modo virtuale da ICON Plc., ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano del primo marzo 2019, Prot. n. 53660/2019).
 Stamp duty is paid electronically by the ICON Plc., pursuant to art. 15 of the D.P.R. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 1 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

Cycle 5 day 1	1.296,00	Ciclo 5 giorno 1	1.296,00
Cycle 6 day 1	1.296,00	Ciclo 6 giorno 1	1.296,00
Cycle 7 day 1	3.307,20	Ciclo 7 giorno 1	3.307,20
Cycle 8 day 1	1.296,00	Ciclo 8 giorno 1	1.296,00
Cycle 9 day 1	1.296,00	Ciclo 9 giorno 1	1.296,00
Cycle 10 day 1	1.296,00	Ciclo 10 giorno 1	1.296,00
Cycle 11 day 1	1.344,00	Ciclo 11 giorno 1	1.344,00
Cycle 12 day 1	1.296,00	Ciclo 12 giorno 1	1.296,00
Cycle 13 day 1	1.296,00	Ciclo 13 giorno 1	1.296,00
follow-up Visit ≤ 12 months (every 8 weeks)	1.274,40	Visita di follow-up ≤ 12 mesi (ogni 8 settimane)	1.274,40
follow-up Visit >12 < 24 months (every 12 weeks)	1.250,40	Visita di follow-up >12 < 24 mesi (ogni 12 settimane)	1.250,40
follow-up Visit > 24 to 60 months (every 6 months i)	1.146,00	Visita di follow-up > 24 fino a 60 mesi (ogni 6 mesi)	1.146,00
End of Trial visit	1.240,80	Visita di fine studio	1.240,80
Total for patient	26.137,20	Totale per paziente	26.137,20
Payment for each visit	Amount	Pagamento per ogni visita	Importo
<u>Arm A (durvalumab + oleclumab)</u>	(Euro), net of VAT	<u>Braccio A (durvalumab + oleclumab)</u>	(Euro), IVA esclusa
Screening Visit (Day -28 to Day -1)	2.150,40	Visita di screening (da giorno -28 fino a giorno -1)	2.150,40
Cycle 1 day 1	1.626,00	Ciclo 1 giorno 1	1.626,00
Cycle 1 day 15	1.018,80	Ciclo 1 giorno 15	1.018,80
Cycle 2 day 1	1.554,00	Ciclo 2 giorno 1	1.554,00
Cycle 2 day 15	1.018,80	Ciclo 2 giorno 15	1.018,80

Imposta di bollo assolta in modo virtuale da ICON Plc., ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano del primo marzo 2019, Prot. n. 53660/2019).

Stamp duty is paid electronically by the ICON Plc., pursuant to art. 15 of the D.P.R. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 1 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

Cycle 3 day 1	1.482,00	Ciclo 3 giorno 1	1.482,00
Cycle 4 day 1	1.482,00	Ciclo 4 giorno 1	1.482,00
Cycle 5 day 1	1.482,00	Ciclo 5 giorno 1	1.482,00
Cycle 6 day 1	1.482,00	Ciclo 6 giorno 1	1.482,00
Cycle 7 day 1	3.493,20	Ciclo 7 giorno 1	3.493,20
Cycle 8 day 1	1.482,00	Ciclo 8 giorno 1	1.482,00
Cycle 9 day 1	1.482,00	Ciclo 9 giorno 1	1.482,00
Cycle 10 day 1	1.482,00	Ciclo 10 giorno 1	1.482,00
Cycle 11 day 1	1.530,00	Ciclo 11 giorno 1	1.530,00
Cycle 12 day 1	1.482,00	Ciclo 12 giorno 1	1.482,00
Cycle 13 day 1	1.482,00	Ciclo 13 giorno 1	1.482,00
follow-up Visit ≤ 12 months (every 8 weeks)	1.274,40	Visita di follow-up ≤ 12 mesi (ogni 8 settimane)	1.274,40
follow-up Visit >12 < 24 months (every 12 weeks)	1.250,40	Visita di follow-up >12 < 24 mesi (ogni 12 settimane)	1.250,40
follow-up Visit > 24 to 60 months (every 6 months i)	1.146,00	Visita di follow-up > 24 fino a 60 mesi (ogni 6 mesi)	1.146,00
End of Trial visit	1.240,80	Visita fine studio	1.240,80
Total for patient	30.640,80	Totale per paziente	30.640,80
Payment for each visit	Amount	Pagamento per ogni visita	Importo
<u>Arm B (durvalumab + monalizumab)</u>	(Euro), net of VAT	<u>Braccio B (durvalumab + monalizumab)</u>	(Euro), IVA esclusa
Screening Visit (Day -28 to Day -1)	2.150,40	Visita di screening (Da giorno -28 fino a giorno -1)	2.150,40
Cycle 1 day 1	1.626,00	Ciclo 1 giorno 1	1.626,00
Cycle 1 day 15	1.018,80	Ciclo 1 giorno 15	1.018,80

Imposta di bollo assolta in modo virtuale da ICON Plc., ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano del primo marzo 2019, Prot. n. 53660/2019).

Stamp duty is paid electronically by the ICON Plc., pursuant to art. 15 of the D.P.R. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 1 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

Cycle 2 day 1	1.554,00	Ciclo 2 giorno 1	1.554,00
Cycle 2 day 15	1.018,80	Ciclo 2 giorno 15	1.018,80
Cycle 3 day 1	1.482,00	Ciclo 3 giorno 1	1.482,00
Cycle 3 day 15	1.018,80	Ciclo 3 giorno 15	1.018,80
Cycle 4 day 1	1.482,00	Ciclo 4 giorno 1	1.482,00
Cycle 4 day 15	1.018,80	Ciclo 4 giorno 15	1.018,80
Cycle 5 day 1	1.482,00	Ciclo 5 giorno 1	1.482,00
Cycle 5 day 15	1.018,80	Ciclo 5 giorno 15	1.018,80
Cycle 6 day 1	1.482,00	Ciclo 6 giorno 1	1.482,00
Cycle 6 day 15	1.018,80	Ciclo 6 giorno 15	1.018,80
Cycle 7 day 1	3.493,20	Ciclo 7 giorno 1	3.493,20
Cycle 7 day 15	1.018,80	Ciclo 7 giorno 15	1.018,80
Cycle 8 day 1	1.482,00	Ciclo 8 giorno 1	1.482,00
Cycle 8 day 15	1.018,80	Ciclo 8 giorno 15	1.018,80
Cycle 9 day 1	1.482,00	Ciclo 9 giorno 1	1.482,00
Cycle 9 day 15	1.018,80	Ciclo 9 giorno 15	1.018,80
Cycle 10 day 1	1.482,00	Ciclo 10 giorno 1	1.482,00
Cycle 10 day 15	1.018,80	Ciclo 10 giorno 15	1.018,80
Cycle 11 day 1	1.530,00	Ciclo 11 giorno 1	1.530,00
Cycle 11 day 15	1.018,80	Ciclo 11 giorno 15	1.018,80
Cycle 12 day 1	1.482,00	Ciclo 12 giorno 1	1.482,00
Cycle 12 day 15	1.018,80	Ciclo 12 giorno 15	1.018,80
Cycle 13 day 1	1.482,00	Ciclo 13 giorno 1	1.482,00
Cycle 13 day 15	1.018,80	Ciclo 13 giorno 15	1.018,80
follow-up Visit ≤ 12 months (every 8 weeks)	1.274,40	Visita di follow-up ≤ 12 mesi (ogni 8 settimane)	1.274,40
follow-up Visit >12 < 24 months (every 12 weeks)	1.250,40	Visita di follow-up >12 < 24 mesi (ogni 12 settimane)	1.250,40

follow-up Visit > 24 to 60 months (every 6 months)	1.146,00	Visita di follow-up > da 24 a 60 mesi (ogni 6 mesi)	1.146,00
End of Trial visit	1.240,80	Visita fine studio	1.240,80
Total for patient	41.847,60	Totale per paziente	41.847,60

Eccetto quanto espressamente modificato dal presente Emendamento n. 1, tutte le altre previsioni contenute nella Convenzione rimangono valide, vincolanti ed invariate; ove le Parti abbiano dato esecuzione ad attività disciplinate dal presente Emendamento n. 1 in data precedente a quella dell'ultima sottoscrizione del presente Emendamento n. 1, le prestazioni eseguite medio tempore dovranno considerarsi regolamentate dalle previsioni contenute nel presente Emendamento n. 1.

Il presente Emendamento n. 1 è redatto sia in lingua italiana sia in lingua inglese ed in caso di discrepanza prevarrà la lingua italiana.

Except as expressly amended by this Amendment no. 1, all other provisions contained in the Agreement remain valid, binding and unchanged; where the Parties have implemented activities governed by this Amendment no. 1 prior to the date of the last signing of this Amendment no. 1, the services performed at medium tempore must be considered regulated by the provisions contained in this Amendment no. 1.

This Amendment no. 1 is written both in Italian and in English and in case of discrepancy the Italian language will prevail.

AD ATTESTAZIONE DI QUANTO SOPRA, le Parti hanno provveduto a far stipulare il presente Emendamento n. 1 dai rispettivi rappresentanti debitamente autorizzati in 3 copie originali (di cui una bollata, imposta di bollo assolta in modo virtuale da ICON Plc., ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano del primo marzo 2019, Prot. n. 53660/2019) a decorrere dalla data sopra indicata. Ogni Parte ne archiverà una copia.

IN WITNESS WHEREOF, the Parties have, by their duly empowered representatives, initialled and signed this Amendment n. 1 in 3 original copies (one of which stamped, stamp duty is paid electronically by ICON Plc., pursuant to art. 15 of the D.P.R. 642 of 1972 Authorization of the Revenue Agency of Milan of 1 March 2019, Prot. No. 53660/2019) on the first of the dates mentioned above. Each Party shall keep a copy thereof.

Letto, approvato e sottoscritto / Read, approved and signed

<p>Per l'Azienda / For the Hospital</p> <p>Il Commissario Straordinario/The Special Commissioner</p> <p>Dott./Dr. Alessandro Caltagirone</p> <p>Data/date <u> </u></p> <p>Firma/Signature <u> </u></p>
<p>ICON CLINICAL RESEARCH LIMITED</p> <p><i>Per conto di/On behalf of MedImmune, LLC</i></p> <p>Il procuratore delegato / The appointed attorney</p> <p>Dott.ssa/Dr. Carla Rossi</p> <p>Data/Date: <u>30/07/2020</u></p> <p>Firma/Signature: <u>Carla Rossi</u></p>
<p>Per presa visione e accettazione / Reviewed and accepted</p>
<p>Lo Sperimentatore Principale/The Principal Investigator</p> <p>Dott. / Dr. Sergio Rizzo</p> <p>Data/Date: <u>17/08/2020</u></p> <p>Firma/Signature: <u>S Rizzo</u></p>

Imposta di bollo assolta in modo virtuale da ICON Plc., ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano del primo marzo 2019, Prot. n. 53660/2019).

Stamp duty is paid electronically by the ICON Plc., pursuant to art. 15 of the D.P.R. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 1 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

PROSPETTO 1 DELL'ALLEGATO A		SCHEDULE 1 TO EXHIBIT A	
Procedure di Protocollo nell'Allegato A		Protocol Procedures Covered in Exhibit A	
VISIT		VISITA	
Pagamento per ogni visita	Importo	Payment for each visit	Amount
Braccio di controllo (durvalumab in monoterapia)	(Euro), IVA esclusa	Control arm (durvalumab monotherapy)	(Euro), net of VAT
Visita di screening (da giorno -28 fino a giorno -1)	2.150,40	Screening Visit (Day -28 to Day -1)	2.150,40
Ciclo 1 giorno 1	1.392,00	Cycle 1 day 1	1.392,00
Ciclo 2 giorno 1	1.368,00	Cycle 2 day 1	1.368,00
Ciclo 3 giorno 1	1.296,00	Cycle 3 day 1	1.296,00
Ciclo 4 giorno 1	1.296,00	Cycle 4 day 1	1.296,00
Ciclo 5 giorno 1	1.296,00	Cycle 5 day 1	1.296,00
Ciclo 6 giorno 1	1.296,00	Cycle 6 day 1	1.296,00
Ciclo 7 giorno 1	3.307,20	Cycle 7 day 1	3.307,20
Ciclo 8 giorno 1	1.296,00	Cycle 8 day 1	1.296,00
Ciclo 9 giorno 1	1.296,00	Cycle 9 day 1	1.296,00
Ciclo 10 giorno 1	1.296,00	Cycle 10 day 1	1.296,00
Ciclo 11 giorno 1	1.344,00	Cycle 11 day 1	1.344,00
Ciclo 12 giorno 1	1.296,00	Cycle 12 day 1	1.296,00
Ciclo 13 giorno 1	1.296,00	Cycle 13 day 1	1.296,00
Visita di follow-up ≤ 12 mesi (ogni 8 settimane)	1.274,40	follow-up Visit ≤ 12 months (every 8 weeks)	1.274,40
Visita di follow-up >12 < 24 mesi (ogni 12 settimane)	1.250,40	follow-up Visit >12 < 24 months (every 12 weeks)	1.250,40
Visita di follow-up > 24 fino a 60 mesi (ogni 6 mesi)	1.146,00	follow-up Visit > 24 to 60 months (every 6 months i)	1.146,00

Imposta di bollo assolta in modo virtuale da ICON Plc., ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano del primo marzo 2019, Prot. n. 53660/2019).

Stamp duty is paid electronically by the ICON Plc., pursuant to art. 15 of the D.P.R. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 1 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

Visita di fine studio	1.240,80	End of Trial visit	1.240,80
Totale per paziente	26.137,20	Total for patient	26.137,20
Pagamento per ogni visita	Importo	Payment for each visit	Amount
<u>Braccio A (durvalumab + oleclumab)</u>	(Euro), IVA esclusa	<u>Arm A (durvalumab + oleclumab)</u>	(Euro), net of VAT
Visita di screening (da giorno -28 fino a giorno -1)	2.150,40	Screening Visit (Day -28 to Day -1)	2.150,40
Ciclo 1 giorno 1	1.626,00	Cycle 1 day 1	1.626,00
Ciclo 1 giorno 15	1.018,80	Cycle 1 day 15	1.018,80
Ciclo 2 giorno 1	1.554,00	Cycle 2 day 1	1.554,00
Ciclo 2 giorno 15	1.018,80	Cycle 2 day 15	1.018,80
Ciclo 3 giorno 1	1.482,00	Cycle 3 day 1	1.482,00
Ciclo 4 giorno 1	1.482,00	Cycle 4 day 1	1.482,00
Ciclo 5 giorno 1	1.482,00	Cycle 5 day 1	1.482,00
Ciclo 6 giorno 1	1.482,00	Cycle 6 day 1	1.482,00
Ciclo 7 giorno 1	3.493,20	Cycle 7 day 1	3.493,20
Ciclo 8 giorno 1	1.482,00	Cycle 8 day 1	1.482,00
Ciclo 9 giorno 1	1.482,00	Cycle 9 day 1	1.482,00
Ciclo 10 giorno 1	1.482,00	Cycle 10 day 1	1.482,00
Ciclo 11 giorno 1	1.530,00	Cycle 11 day 1	1.530,00
Ciclo 12 giorno 1	1.482,00	Cycle 12 day 1	1.482,00
Ciclo 13 giorno 1	1.482,00	Cycle 13 day 1	1.482,00
Visita di follow-up ≤ 12 mesi (ogni 8 settimane)	1.274,40	follow-up Visit ≤ 12 months (every 8 weeks)	1.274,40
Visita di follow-up >12 < 24 mesi (ogni 12 settimane)	1.250,40	follow-up Visit >12 < 24 months (every 12 weeks)	1.250,40
Visita di follow-up > 24 fino a	1.146,00	follow-up Visit > 24 to 60	1.146,00

Imposta di bollo assolta in modo virtuale da ICON Plc., ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano del primo marzo 2019, Prot. n. 53660/2019).

Stamp duty is paid electronically by the ICON Plc., pursuant to art. 15 of the D.P.R. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 1 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

60 mesi (ogni 6 mesi)		months (every 6 months i)	
Visita fine studio	1.240,80	End of Trial visit	1.240,80
Totale per paziente	30.640,80	Total for patient	30.640,80
Pagamento per ogni visita	Importo	Payment for each visit	Amount
<u>Braccio B (durvalumab + monalizumab)</u>	(Euro), IVA esclusa	<u>Arm B (durvalumab + monalizumab)</u>	(Euro), net of VAT
Visita di screening (Da giorno - 28 fino a giorno -1)	2.150,40	Screening Visit (Day -28 to Day -1)	2.150,40
Ciclo 1 giorno 1	1.626,00	Cycle 1 day 1	1.626,00
Ciclo 1 giorno 15	1.018,80	Cycle 1 day 15	1.018,80
Ciclo 2 giorno 1	1.554,00	Cycle 2 day 1	1.554,00
Ciclo 2 giorno 15	1.018,80	Cycle 2 day 15	1.018,80
Ciclo 3 giorno 1	1.482,00	Cycle 3 day 1	1.482,00
Ciclo 3 giorno 15	1.018,80	Cycle 3 day 15	1.018,80
Ciclo 4 giorno 1	1.482,00	Cycle 4 day 1	1.482,00
Ciclo 4 giorno 15	1.018,80	Cycle 4 day 15	1.018,80
Ciclo 5 giorno 1	1.482,00	Cycle 5 day 1	1.482,00
Ciclo 5 giorno 15	1.018,80	Cycle 5 day 15	1.018,80
Ciclo 6 giorno 1	1.482,00	Cycle 6 day 1	1.482,00
Ciclo 6 giorno 15	1.018,80	Cycle 6 day 15	1.018,80
Ciclo 7 giorno 1	3.493,20	Cycle 7 day 1	3.493,20
Ciclo 7 giorno 15	1.018,80	Cycle 7 day 15	1.018,80
Ciclo 8 giorno 1	1.482,00	Cycle 8 day 1	1.482,00
Ciclo 8 giorno 15	1.018,80	Cycle 8 day 15	1.018,80
Ciclo 9 giorno 1	1.482,00	Cycle 9 day 1	1.482,00
Ciclo 9 giorno 15	1.018,80	Cycle 9 day 15	1.018,80

Imposta di bollo assolta in modo virtuale da ICON Plc, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano del primo marzo 2019, Prot. n. 53660/2019).

Stamp duty is paid electronically by the ICON Plc., pursuant to art. 15 of the D.P.R. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 1 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

Ciclo 10 giorno 1	1.482,00	Cycle 10 day 1	1.482,00
Ciclo 10 giorno 15	1.018,80	Cycle 10 day 15	1.018,80
Ciclo 11 giorno 1	1.530,00	Cycle 11 day 1	1.530,00
Ciclo 11 giorno 15	1.018,80	Cycle 11 day 15	1.018,80
Ciclo 12 giorno 1	1.482,00	Cycle 12 day 1	1.482,00
Ciclo 12 giorno 15	1.018,80	Cycle 12 day 15	1.018,80
Ciclo 13 giorno 1	1.482,00	Cycle 13 day 1	1.482,00
Ciclo 13 giorno 15	1.018,80	Cycle 13 day 15	1.018,80
Visita di follow-up ≤ 12 mesi (ogni 8 settimane)	1.274,40	follow-up Visit ≤ 12 months (every 8 weeks)	1.274,40
Visita di follow-up >12 < 24 mesi (ogni 12 settimane)	1.250,40	follow-up Visit >12 < 24 months (every 12 weeks)	1.250,40
Visita di follow-up > da 24 a 60 mesi (ogni 6 mesi)	1.146,00	follow-up Visit > 24 to 60 months (every 6 months)	1.146,00
Visita fine studio	1.240,80	End of Trial visit	1.240,80
Totale per paziente	41.847,60	Total for patient	41.847,60

Invoiceable Fees /costi fatturabili

Chest CT Scan w/ Contrast/TAC toracica con contrasto	455,00
Chest CT Scan w/o Contrast/ TAC toracica senza contrasto	150,00
Chest MRI, MRI Only/RM toracica, solo RM	1.512,00
Chest MRI w/o Contrast/RM toracica senza contrasto	1.272,00
Abdomen CT Scan w/o Contrast/TAC addome senza contrasto	586,00
Abdomen CT Scan w/ Contrast/ TAC addome con contrasto	553,00
Abdomen MRI without Contrast/RM addome senza contrasto	1.232,00
MRI of Abdomen w Contrast/RM addome con contrasto	665,00
Brain MRI With Contrast/RM cervello con contrasto	524,00
Brain MRI Without Contrast/RM cervello senza contrasto	902,00
Head or Brain CT Scan w/ Contrast/TAC testa o cervello con	200,00

Imposta di bollo assolta in modo virtuale da ICON Plc., ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano del primo marzo 2019, Prot. n. 53660/2019).

Stamp duty is paid electronically by the ICON Plc., pursuant to art. 15 of the D.P.R. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 1 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

contrasto		
Head or Brain CT Scan w/o Contrast/TAC testa o cervello senza contrasto		150,00
Serious Adverse Events/Eventi Avversi Gravi		19,00
Venipuncture: Whole blood for gene expression gemline PaxGene DNA (optional)		19,00
Free Thyroxine (Free T4) (Performed only if TSH is not normal)		19,00
Free Triiodothyronine (Free T3) (Performed only if TSH is not normal)		19,00
Thyroid Function Tests		66,00

Footnotes

CT/MRI Brain Scan SV (MRI is preferred)

Disease Assessment by PET Cycle 7

Disease Assessment CT or MRI: abdomen and chest (10 evaluations. Per the protocol, the preferred method is CT with contrast).