



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Deliberazione n. 1261

del 27-10-2022

Primo Emendamento alla convenzione economica tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Neurologia e la ICON Clinical Research Limited per la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di Fase 3b, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco per valutare l'efficacia e la sicurezza di edaravone orale somministrato per un periodo di 48 settimane a soggetti con sclerosi laterale amiotrofica (SLA)." Prot. MT-1182-A02 - Codice Eudract 2019-004256-111 Sperimentatore: Prof. Vincenzo La Bella.

DIREZIONE GENERALE	Area Gestione Economico - Finanziaria
Il Responsabile dell'Ufficio atti deliberativi e Collegio Sindacale	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 Sanitario dott. Gaetano Cimò
Svolge le funzioni di segretario verbalizzante
Sig.ra Grazia Scalice



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Delibera n. 1241 del 27-10-2022

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. 622/2021 del 10/06/2021 con la quale è stata sottoscritta la convenzione per lo svolgimento dello studio;
- VISTO** Il Primo Emendamento alla Convenzione per la conduzione dello studio clinico prot. MT 1182 A02 che modifica e sostituisce l'art. 4 e l'Allegato A comprensivo dell'Allegato A1 al fine di includere le spese di trasporto sostenute dall'Ente e rimborsate dal Promotore;

Sentito il parere favorevole 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;



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

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

DELIBERA

Di procedere alla sottoscrizione del Primo Emendamento alla convenzione economica tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'U.O.C. di Neurologia e la ICON Clinical Research Limited per la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di Fase 3b, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco per valutare l'efficacia e la sicurezza di edaravone orale somministrato per un periodo di 48 settimane a soggetti con sclerosi laterale amiotrofica (SLA)." Prot. MT-1182-A02 - Codice Eudract 2019-004256-111 Sperimentatore: Prof. Vincenzo La Bella.

Il Primo Emendamento alla Convenzione e' allegato alla presente per farne parte integrante.

Il Direttore Sanitario
Dott. Gaetano Cimò

Il Direttore Amministrativo

Vacatio

Il Commissario Straordinario
Ing. Alessandro Caltagirone



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Il Segretario Verbalizzante

Grazia Scalici

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 30-10-2022 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

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

EMENDAMENTO n. 1 AL CONTRATTO PER SPERIMENTAZIONE CLINICA	AMENDMENT No. 1 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT
Questo emendamento (" Emendamento n. 1 ") è stipulato tra:	This amendment (" Amendment No. 1 ") is stipulated between
<p>ICON Clinical Research Limited, con sede legale in South County Business Park, Leopardstown, Dublino 18, Irlanda, C.F. e P.IVA n. IE 8201978R, in persona del procuratore delegato alla firma del presente contratto (d'ora innanzi la "CRO"), autorizzata a svolgere sperimentazioni cliniche in nome e per conto di Mitsubishi Tanabe Pharma Development America (MTDA), con sede in 525 Washington Boulevard, Suite 400, Jersey City, New Jersey, 07310, Stati Uniti d'America (d'ora innanzi il "Promotore"), in forza di idonea procura conferita in data 08 luglio 2020</p>	<p>ICON Clinical Research Limited, headquartered in South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, tax code and VAT no. IE 8201978R, through its attorney appointed to sign this agreement (hereinafter the "CRO"), authorised to conduct clinical trials for and on behalf of Mitsubishi Tanabe Pharma Development America (MTDA), with registered office at 525 Washington Boulevard, Suite 400, Jersey City, New Jersey, 07310, USA (hereinafter the "Sponsor"), by virtue of the power of attorney granted on 08 July 2020</p>
e	and
<p>Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo (d'ora innanzi l'"Ente"), con sede legale in Via del Vespro, 129, 90127 - Palermo (Italia), C.F. e P. IVA n. 05841790826, in persona del Legale Rappresentante, Ing. Alessandro Caltagirone, in qualità di Commissario Straordinario, munito di</p>	<p>Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo (hereinafter the "Institution"), headquartered at Via del Vespro, 129, 90127 - Palermo (Italy), tax code and VAT no. 05841790826, through its Legal Representative, Eng. Alessandro Caltagirone, in the capacity of Special Commissioner, granted</p>

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

idonei poteri di firma del presente Emendamento n. 1,	the powers to enter this Amendment No. 1,
indicati individualmente come " Parte " o congiuntamente come " Parti " nel contesto di questo Emendamento n. 1.	individually referred to as a " Party " or collectively as the " Parties " in the context of this Amendment No. 1.
PREMESSO CHE	WHEREAS
(i) Le Parti hanno stipulato un contratto di sperimentazione clinica in data 10 giugno 2021 (il " Contratto ") per la conduzione di una sperimentazione clinica dal titolo "Studio di Fase 3b, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco per valutare l'efficacia e la sicurezza di edaravone orale somministrato per un periodo di 48 settimane a soggetti con sclerosi laterale amiotrofica (SLA)" (di seguito " Sperimentazione ") sotto la responsabilità del Prof. Vincenzo La Bella, in qualità di responsabile scientifico della Sperimentazione (di seguito " Sperimentatore Principale "),	(i) The Parties entered in to a clinical trial agreement on 10 June 2021 (the ' Agreement ') to provide for the conduct of a clinical trial entitled "A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral Edaravone Administered for a Period of 48 Weeks in Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)" (hereinafter the " Trial "), under the supervision of Prof. Vincenzo La Bella, as scientific manager of the Trial (hereinafter, " Principal Investigator ").
(ii) In data 28 aprile 2021 il Comitato Etico competente (d'ora innanzi il " Comitato Etico ") ha espresso parere favorevole alla conduzione della Sperimentazione e con	(ii) On April 28, 2021, the relevant Ethics Committee (henceforth the " Ethics Committee ") gave a favorable opinion on the conduct of the Trial, and by delibera (Site Authorization) No. 622

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

<p>delibera n. 622 in data 10 giugno 2021 è stata autorizzata la conduzione della Sperimentazione;</p> <p>(iii) Le Parti desiderano integrare il Contratto per prevedere la modifica dell'art. 4 "Medicinali Sperimentali e Materiali" al fine di introdurre un rimborso dal Promotore per le spese sostenute dall'Ente per il trasporto dei Medicinali Sperimentali mediante vettore esterno dalla Farmacia dell'Ente al centro di Sperimentazione.</p>	<p>dated June 10, 2021, the conduct of the Trial was authorized;</p> <p>(iii) The Parties hereto wish to supplement the Agreement to provide the modification of Article 4 "Trial Drugs and Material" to introduce a reimbursement from the Sponsor for expenses incurred by the Institution for the transportation of Trial Drugs by external carrier from the Institution's Pharmacy to the Trial center.</p>
<p>PERTANTO, IN CONSIDERAZIONE DELLE PREMESSE E DELLE RECIPROCHE PROMESSE E IMPEGNI QUI CONTENUTI, LE PARTI CONVENGONO QUANTO SEGUE:</p>	<p>NOW, THEREFORE, IN CONSIDERATION OF THE PREMISES AND MUTUAL PROMISES AND UNDERTAKINGS HEREIN CONTAINED, THE PARTIES HERETO AGREE AS FOLLOWS:</p>
<p>Le Parti desiderano ora modificare il Contratto secondo i termini e le condizioni del presente Emendamento n. 1 al fine di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - modificare il paragrafo 4.2 del Contratto per includere disposizioni aggiuntive, per i motivi di cui al già citato punto (ii) delle premesse; - sostituire l'Allegato A comprensivo dell'Allegato A1 (il "Budget Allegato alla Convenzione Economica") con una versione 	<p>The Parties now wish to amend the Agreement as per the terms and conditions of this Amendment No. 1 to:</p> <ul style="list-style-type: none"> - amend the section 4.2 of the Agreement to include additional provisions, for the reasons set forth in (ii) of the premises on the above; - replace the Annex A including Annex A1 (the "Budget Annexed To Financial Agreement") with an updated version of Annex A including

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

aggiornata dell'Allegato A comprensivo dell'Allegato A1, al fine di includere le spese di trasporto sostenute dall'Ente e rimborsate dal Promotore.	Annex A1, in order to include the transportation costs incurred by the Institution and reimbursed by the Sponsor.
Le Parti concordano come segue.	The Parties agree as follows.
1. GENERALE	1. GENERAL
1.1 Nel presente Emendamento n. 1, salvo esplicitamente dichiarato nel presente documento, i termini definiti hanno lo stesso significato enunciato nel Contratto.	1.1 In this Amendment No. 1, unless expressly stated herein, the defined terms shall have the same meaning as in the Agreement.
1.2 Le Parti convengono che i termini nel presente Emendamento n. 1 e tutti gli altri termini e condizioni resteranno in vigore ed efficacia secondo i loro termini attuali nell'ambito del Contratto. In caso di eventuali incoerenze tra i termini del presente Emendamento n. 1 e il Contratto, prevarranno i termini del presente Emendamento n. 1.	1.2 The Parties agree that the terms in this Amendment No. 1 and all other terms and conditions shall remain in full force and effect as per the current terms of the Agreement. In the event of any discrepancy between this Amendment No. 1 and the Agreement, the terms of this Amendment No. 1 shall prevail.
1.3 Le Parti convengono che il presente Emendamento n. 1 entrerà in vigore a partire dalla data dell'ultima firma (la " Data di Decorrenza ").	1.3 The Parties agree that this Amendment No. 1 shall be effective as of the date of the last signature (the " Effective Date ").
2. DISPOSIZIONI MODIFICATE	2. AMENDED PROVISIONS
2.1 A partire dalla Data di Decorrenza le Parti	2.1 From the Effective Date the Parties agree to

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

<p>si impegnano a sostituire il paragrafo 4.2 del Contratto con la seguente nuova disposizione che prevale sul paragrafo precedente 4.2:</p> <ul style="list-style-type: none">- I Medicinali Sperimentali devono essere inviati dal Promotore/CRO alla Farmacia dell'Ente all' attenzione del Dott. Andrea Pasquale (il quale potrà indicare un eventuale suo back up in caso di assenza) che, invierà i Medicinali Sperimentali allo Sperimentatore Principale, tramite corriere esterno (trasposto gestito dallo Sperimentatore Principale o suo delegato e rimborsato dal Promotore). Lo Sperimentatore Principale o suo delegato provvederà alla registrazione dei Medicinali Sperimentali, loro appropriata conservazione, dispensazione ai pazienti, allestimento, contabilizzazione e stoccaggio dei resi fino al ritiro da parte della CRO secondo quanto previsto dal Protocollo e dalla normativa vigente. <p>La Farmacia e lo Sperimentatore Principale si impegnano a fornire assistenza ai CRA durante le visite di</p>	<p>amend Section number 4.2 of the Agreement with the following new provision which shall prevail the previous section 4.2:</p> <ul style="list-style-type: none">- The Trial Drugs shall be sent by the Sponsor/CRO to the Pharmacy of the Institution to the attention of Dr. Andrea Pasquale (who may indicate a possible back-up in case of absence), who will deliver the Trial Drugs to the Principal Investigator by external courier (transport arranged by the Principal Investigator or by his delegate and reimbursed by Sponsor). The Principal Investigator or his delegate will manage the recording of Trial Drugs, their appropriate storage, dispensation to patients, preparation, accounting and storage of returns until collection by the CRO in accordance with the provisions of the Protocol and the current regulations. <p>The Pharmacy and the Principal Investigator undertake to provide assistance to CRAs during the trial</p>
---	---

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

<p>inizio sperimentazione, di monitoraggio e chiusura effettuate presso il Centro di Sperimentazione ed eventualmente presso la Farmacia, fornendo tutte le certificazioni necessarie a garantire la corretta conservazione dei Medicinali Sperimentali loro affidati.</p> <p>2.2 A partire dalla Data di Decorrenza le Parti concordano di modificare il Contratto nel seguente modo:</p> <p>Allegato A (comprensivo dell'Allegato A1) del Contratto sarà sostituito integralmente con il nuovo Allegato A (comprensivo del nuovo Allegato A1) che è annesso al presente Emendamento n. 1.</p>	<p>initiation visit, monitoring visit and close-out visit performed at the Trial Site and possibly at the Pharmacy, by providing all the necessary certifications to guarantee the correct conservation of the Trial Drugs entrusted to them.</p> <p>2.2 From the Effective Date, the Parties hereby agree to amend the Agreement in the following manner:</p> <p>Annex A (including the Annex A1) to the Agreement shall be replaced in its entirety with the with the new Annex A (including the new Annex A1) that it is attached to this Amendment No. 1.</p>
<p>AD ATTESTAZIONE DI QUANTO SOPRA, le Parti hanno provveduto a far sottoscrivere il presente Emendamento n. 1 dai rispettivi rappresentanti debitamente autorizzati 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 ottobre 2012, n. 179, convertito in Legge 17 dicembre 2012 n. 22.</p> <p>L'imposta di bollo viene assolta in modo virtuale</p>	<p>IN WITNESS WHEREOF, the Parties have, by their duly empowered representatives, digitally signed this Amendment No. 1 in accordance with Article 24 of Legislative Decree 82 /2005, in accordance with the provisions of Article 15 paragraph 2bis of Law 241/1990 as supplemented by Article 6, Decree Law 18 October 2012, no. 179, converted into Law no. 22 of 17 December 2012.</p> <p>The stamp duty is paid electronically by ICON</p>

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

<p>da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano del primo marzo 2019, Prot. n. 53660/2019).</p>	<p>Plc., with registered office at Via Benigno Crespi 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to art. 15 of the Presidential Decree no. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Ref. No. 53660/2019).</p>
<p><i>Resto della pagina lasciato intenzionalmente in bianco - Segue la pagina delle firme</i></p>	<p><i>Remainder of page intentionally left blank – signature page follows</i></p>

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

Per la CRO/For the CRO: **ICON Clinical Research Limited**

In nome e per conto del Promotore / For and on behalf of the Sponsor

Il procuratore delegato/The delegated attorney

Dott./Dr. **Francesco Falcicchio**

 Digitally signed by FALCICCHIO
FRANCESCO
C=IT

Firmato digitalmente / Digitally signed

Per l'Ente/For the Institution: Il Commissario Straordinario/The Special Commissioner

Ing./Eng. **Alessandro Caltagirone**

Firmato digitalmente da:
Alessandro Maria Caltagirone
Data: 27/10/2022 09:12:20

Firmato digitalmente / Digitally signed

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA	ANNEX A - BUDGET ANNEXED TO FINANCIAL AGREEMENT
<p>A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione</p> <ul style="list-style-type: none"> - Titolo Protocollo: Studio di Fase 3b, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco per valutare l'efficacia e la sicurezza di edaravone orale somministrato per un periodo di 48 settimane a soggetti con sclerosi laterale amiotrofica (SLA) - Numero Eudract: 2019-004256-11 - Fase della Sperimentazione: 3b - Codice Protocollo, Versione e data: MT-1186-A03 versione Emendamento al Protocollo 2, v. 3.0 del 24 giugno 2020 - <u>Promotore</u> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Denominazione:</i> Mitsubishi Tanabe Pharma Development America Inc. - <i>Indirizzo:</i> 525 Washington Boulevard, Suite 400, Jersey City, New Jersey, 07310, Stati Uniti d'America - <i>Nominativo referente:</i> Daniel Selness - <i>Recapiti telefonici:</i> +1 414-704-8829 - <i>Indirizzo e-mail:</i> Daniel.Selness@mt-pharma-us.com 	<p>A1. Reference information for the Trial</p> <ul style="list-style-type: none"> - Title of Protocol: A Phase 3b, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral Edaravone Administered for a Period of 48 Weeks in Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) - EudraCT number: 2019-004256-11 - Trial phase: 3b - Protocol code, version and date: MT-1186-A03 version Protocol Amendment 2, v. 3.0 dated 24 June 2020 - <u>Sponsor</u> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Name:</i> Mitsubishi Tanabe Pharma Development America Inc. - <i>Address:</i> 525 Washington Boulevard, Suite 400, Jersey City, New Jersey, 07310, USA - <i>Name of contact:</i> Daniel Selness - <i>Telephone numbers:</i> +1 414-704-8829 - <i>Email address:</i> Daniel.Selness@mt-pharma-us.com

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

<ul style="list-style-type: none"> - <u>CRO</u> - <i>Denominazione:</i> ICON Clinical Research Limited - <i>Indirizzo:</i> South County Business, Park, Leopardstown, Dublino 18, Irlanda - <i>Nominativo referente:</i> Hana Hajduchova, Global PM - <i>Indirizzo e-mail:</i> Hana.Hajduchova@iconplc.com - <u>Sperimentatore Principale</u> - <i>Nominativo:</i> Prof. Vincenzo La Bella - <i>Struttura di appartenenza:</i> Centro Regionale per la Diagnosi e il Management della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) ed altre malattie dei motoneuroni - <i>Indirizzo:</i> Via G. La Loggia 1 – 90129 Palermo - <i>E-mail:</i> vincenzo.labella@unipa.it - Numero di pazienti previsti a livello internazionale, nazionale e nel centro: circa 380, 31, 5 - Arruolamento di tipo competitivo (si/no): SI - Durata della Sperimentazione: la data stimata di completamento dell'ultimo 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>CRO</u> - <i>Name:</i> ICON Clinical Research Limited - <i>Address:</i> South County Business, Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland - <i>Name of contact:</i> Hana Hajduchova, Global PM - <i>Email address:</i> Hana.Hajduchova@iconplc.com - <u>Principal Investigator</u> - <i>Name:</i> Prof. Vincenzo La Bella - <i>Center:</i> Centro Regionale per la Diagnosi e il Management della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) ed altre malattie dei motoneuroni - <i>Address:</i> Via G. La Loggia 1 – 90129 Palermo - <i>E-mail:</i> vincenzo.labella@unipa.it - Number of patients expected at international, national and center level: about 380, 31, 5 - Competitive enrollment (yes/no): YES - Duration of Trial: the estimated completion date of the last subject is November 2023
---	---

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

soggetto è novembre 2023							
A2. Oneri e compensi				A2. Costs and payments			
Parte 1 - Compenso per paziente incluso nella				Part 1 - Payment per patient included in the			
Sperimentazione				Trial			
Periodo		VISITA	COSTO in	Period		VISIT	COST in
			EURO (IVA				EURO (IVA
			esclusa) –				excluded) –
			overhead				overhead
			incluso				included
Periodo screening		V1	897,00	Screening Period		V1	897.00
Periodo di trattamento in doppio cieco	Visita basale al centro	Giorno 1 – V 2	848,00	Double Blind Treatment Period	Baseline In-clinic Visit	Day 1 – V 2	848.00
	Visita telefonica	Settimana 2 – V 3	101,00		Telephone Visit	Week 2 – V 3	101.00
	Visita al centro	Settimana 4 – V 4	617,00		In-clinic Visit	Week 4 – V 4	617.00
		Settimana 8 – V 5	450,00			Week 8 – V 5	450.00
		Settimana 12 – V 6	536,00			Week 12 – V 6	536.00
	Visite telefoniche	Settimana 16 – V 7	101,00		Telephone Visits	Week 16 – V 7	101.00
		Settimana	101,00			Week 20 –	101.00

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

		20 – V 8			V 8		
	Visita al centro	Settimana 24 – V 9	792,00		In-clinic Visit	Week 24 – V 9	792.00
	Visite telefoniche	Settimana 28 – V 10	101,00		Telephone Visits	Week 28 – V 10	101.00
	e	Settimana 32 – V 11	101,00			Week 32 – V 11	101.00
	Visita al centro	Settimana 36 – V 12	450,00		In-clinic Visit	Week 36 – V 12	450.00
	Visite telefoniche	Settimana 40 – V 13	101,00		Telephone Visits	Week 40 – V 13	101.00
	e	Settimana 44 – V 14	101,00			Week 44 – V 14	101.00
Fine del Trattamento	Visita al centro	Settimana 48 – V 15	792,00	EOT/E T	In-clinic Visit	Week 48 – V 15	792.00
Periodo di follow-up sulla sicurezza	Visita telefonica di fine studio	Settimana 50 – V 16	101,00	Safety Follow-up period	EOS Telephone Visit	Week 50 – V 16	101.00
TOTALE			6.186,00	TOTAL			6,186.00

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

Beneficiario (Azienda Ospedaliera	Payee (Azienda Ospedaliera Universitaria
<u>Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di</u>	<u>Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo):</u>
<p><u>Palermo)</u>: i pagamenti verranno effettuati tramite trasferimento elettronico di fondi e in conformità ai termini del presente Allegato A al Beneficiario. Nessun pagamento sarà effettuato al Beneficiario fino a quando non saranno completati: (1) esecuzione del Contratto, (2) presentazione di tutti i documenti normativi alla CRO, (3) approvazione del Comitato Etico e (4) ricevuta da parte della CRO del Modulo Dettagli del Beneficiario completato e firmato. L'Ente riconosce e accetta che il Beneficiario qui designato è il Beneficiario appropriato per questo Contratto. Tutti i pagamenti effettuati dalla CRO come stabilito nel presente Contratto saranno pagabili esclusivamente al Beneficiario. Qualsiasi pagamento di questo tipo effettuato al Beneficiario dovuto a qualsiasi altra parte che esegue servizi in relazione alla Sperimentazione sarà una questione esclusivamente tra il Beneficiario e tale parte.</p>	<p>payments will be made by electronic funds transfer and in accordance with the terms of this Annex A to Payee. No payments will be made to the Payee until the following are completed: (1) execution of the Agreement, (2) submission of all regulatory documents to CRO, (3) Ethics Committee approval and (4) CRO receipt of the completed and signed Beneficiary Details Form. The Institution acknowledges and agrees that the Payee designated herein is the proper Payee for this Agreement. All payments made by CRO as set forth herein shall be payable solely to Payee. Any such payments made to Payee which are due to any other party performing services in connection with the Trial shall be a matter solely between Payee and such party.</p>
<p>Valuta: tutti gli importi indicati nel presente Allegato A sono in Euro (€) e i pagamenti saranno effettuati in Euro (€).</p>	<p><u>Currency:</u> all amounts stated in this Annex A are in Euro (€) and payments will be made in Euro (€).</p>
<p><u>Costi per partecipante qualificato:</u> i pagamenti</p>	<p><u>Per qualified participant costs:</u> payments will be</p>

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

<p>saranno effettuati per soggetto della Sperimentazione, per visita, per le visite completate e dati inseriti nei CRF ("Visite Completate"), come dettagliato nell'Appendice 1 allegato, esclusi i costi del livello di Sperimentazione e voci fatturabili, elencati separatamente nella griglia di budget dettagliato. Il pagamento per i soggetti randomizzati parzialmente completati, ovvero le cessazioni anticipate, sarà effettuato per visita, per il lavoro completato.</p> <p><u>Visite non programmate:</u> nel caso in cui un soggetto della Sperimentazione debba effettuare una visita al centro non programmata, L'Ente sarà rimborsato per procedura completata. Tutte le visite non programmate verranno pagate previa ricevuta della fattura dettagliata.</p> <p><u>Pagamenti in corso:</u> i pagamenti in corso verranno effettuati su base <u>mensile</u> per partecipante qualificato, per visita, in base ai dati della Visita Completata inseriti nelle CRF. Il Beneficiario riceverà l'80% di ogni pagamento dovuto e il 20% sarà trattenuto fino al completamento della Sperimentazione e alla risoluzione di tutte le <i>queries</i> del Centro di Sperimentazione, andando a costituire il</p>	<p>made on a per Trial Subject, per visit basis, for visits completed and data entered on the CRFs ("Completed Visits"), as detailed in the Appendix 1, excluding Trial level costs and invoiceable items, listed separately in the budget detail grid. Payment for partially completed randomized subjects, i.e., early terminations, will be made on a per visit basis, for work completed.</p> <p><u>Unscheduled visits:</u> in the event that a Trial subject has to perform an unscheduled site visit, the Institution will be reimbursed per procedure completed. All unscheduled visits will be paid upon an itemized invoice receipt.</p> <p><u>Ongoing payments:</u> ongoing payments will be made on a <u>monthly</u> basis on a per qualified participant, per visit basis, based on Completed Visit data entered into the CRFs. The Payee shall receive 80% of each payment due and 20% shall be withheld until Trial completion and resolution of all Trial Site queries, constituting the Final Payment (defined below).</p>
--	--

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

<p>Pagamento Finale (definito di seguito).</p> <p>Pagamento finale: il pagamento finale includerà gli importi cumulativi trattenuti di denaro maturato all'accettazione finale da parte della CRO/del Promotore della CRF, di tutti i chiarimenti sui dati emessi, dopo la ricezione e l'approvazione di eventuali documenti normativi in sospeso come richiesto dalla CRO/dal Promotore, la risoluzione di tutte le <i>queries</i> in sospeso, la restituzione di qualsiasi Strumento fornito, la restituzione di tutte le forniture non utilizzate alla CRO/al Promotore, e previa soddisfazione di tutte le altre condizioni applicabili stabilite nel presente Contratto (di seguito "Pagamento Finale"). Il beneficiario avrà fino a 60 (sessanta) giorni dal pagamento finale (data dell'assegno o del bonifico del pagamento finale) per inviare eventuali fatture in sospeso o discrepanze di pagamento per il rimborso. Se il denaro già pagato al Beneficiario dalla CRO superasse l'importo del Pagamento Finale, la differenza sarà restituita dal Beneficiario alla CRO entro 30 (trenta) giorni dalla richiesta della CRO.</p> <p>Rimborso per fallimento allo screening: Un "Fallimento allo Screening" è definito come un partecipante qualificato che firma un modulo di consenso informato approvato, completa le visite</p>	<p>Final payment: final payment will include the cumulative withheld amounts of monies earned upon final acceptance by CRO/Sponsor of the CRF, all data clarifications issued, the receipt and approval of any outstanding regulatory documents as required by CRO/Sponsor, resolution of all outstanding queries, the return of any provided Instrument, the return of all unused supplies to CRO/Sponsor, and upon satisfaction of all other applicable conditions set forth in this Agreement (hereinafter the "Final Payment"). The Payee will have up to 60 (sixty) days from the Final Payment (date of Final Payment check or wire) to submit any outstanding invoices, or payment discrepancies, for reimbursement consideration. If the money already paid to the Payee by CRO exceeds this final payment amount, the difference shall be returned by the Payee to CRO within 30 (thirty) days of request by CRO.</p> <p>Screen Failure reimbursement: A "Screen Failure" is defined as a qualified participant who signs an approved informed consent form, completes initial screening visit(s), but does not</p>
--	--

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

<p>di screening iniziali, ma non soddisfa i criteri di eleggibilità sulla base dei risultati di una procedura o analisi richiesta dalla Sperimentazione durante la visita di screening e non è randomizzato nella Sperimentazione. Il pagamento per i Fallimenti allo Screening sarà il seguente: tutti i Fallimenti allo Screening saranno pagati per un importo di € 897,00 (ottocentonovantasette/00) (spese generali incluse) per 3 (tre) Fallimenti allo Screening per 1 (uno) soggetto della Sperimentazione arruolato nella Sperimentazione, dopo il completamento della CRF elettronica. Verranno pagati un massimo di 6 (sei) Fallimenti allo Screening. Il numero massimo di Fallimenti allo Screening può essere aumentato con l'approvazione scritta del Promotore, nel qual caso non sarà richiesta alcuna modifica al Contratto. La percentuale di trattenuta come sopra descritto non è applicabile al rimborso per Fallimento allo Screening.</p> <p>Importo di avvio: un importo di avvio una tantum di € 1.456,00 (millequattrocentocinquantasei/00) verrà pagato al Beneficiario al ricevimento della fattura e dopo l'approvazione di tutti i documenti normativi, il ricevimento del Contratto completamente sottoscritto e dopo che la CRO/il</p>	<p>meet eligibility criteria based on the results of a Trial-required procedure or analysis during the screening visit, and is not randomized into the Trial. Payment for screen failures shall be as follows: all screen failures will be paid in the amount of € 897.00 (eight hundred ninety-seven/00) (including overhead) for 3 (three) screen failures per 1 (one) Trial subject enrolled into the Trial, following completion of the electronic CRF. A maximum of 6 (six) Screen Failures will be paid. The maximum number of Screen Failures may be increased by Sponsor's written approval, in which case no amendment to the Agreement shall be required. Withholding percentage as described above is not applicable to Screen Failure reimbursement.</p> <p>Start-up Fee: A one-time Start-up Fee of € 1,456.00 (one thousand four hundred fifty-six/00) will be paid to Payee on receipt of invoice and after approval of all regulatory documents, receipt of the fully executed Agreement, and CRO/Sponsor has activated the Institution.</p>
--	---

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

<p>Promotore avrà attivato l'Ente.</p> <p>Importo per il set-up della Farmacia: un importo una tantum per il set-up della Farmacia di € 611,00 (seicentoundici/00) verrà pagato al Beneficiario al ricevimento della fattura e dopo l'approvazione di tutti i documenti normativi, la ricezione del Contratto completamente sottoscritto e dopo che la CRO/il Promotore avrà attivato l'Ente.</p> <p>Importo per la chiusura della Sperimentazione: un importo una tantum per la chiusura della Sperimentazione di € 856,00 (ottocentocinquantasei/00) verrà pagato al Beneficiario al ricevimento della fattura e dopo l'approvazione di tutti i documenti normativi, la ricezione del Contratto completamente sottoscritto e dopo che la CRO/il Promotore avrà attivato l'Ente.</p> <p>Importo di archiviazione della documentazione: un importo di archiviazione della documentazione di € 685,00 (seicentottantacinque/00) verrà pagato al Beneficiario al ricevimento della fattura e dopo l'approvazione di tutti i documenti normativi, la ricezione del Contratto completamente sottoscritto e dopo che la CRO/il Promotore avrà attivato</p>	<p>Pharmacy Set-up Fee: A one-time Pharmacy Set-up Fee of € 611.00 (six hundred and eleven/00) will be paid to Payee on receipt of invoice and after approval of all regulatory documents, receipt of the fully executed Agreement, and CRO/Sponsor has activated the Institution.</p> <p>Trial Close Out Fee: A one-time Trial Close Out Fee of € 856.00 (eight hundred and fifty-six/00) will be paid to Payee on receipt of invoice and after approval of all regulatory documents, receipt of the fully executed Agreement, and CRO/Sponsor has activated the Institution.</p> <p>Record Archive Fee: A one-time Record Archive Fee of € 685.00 (six hundred eighty-five/00) will be paid to Payee on receipt of invoice and after approval of all regulatory documents, receipt of the fully executed Agreement, and CRO/Sponsor has activated the Institution.</p>
---	--

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

l'Ente.			
<p>Esami, trattamenti o procedure aggiuntivi: Il Beneficiario non verrà rimborsato per ulteriori esami, trattamenti o procedure non richiesti dal Protocollo o specificati nel Contratto, a meno che tali esami, trattamenti o procedure aggiuntivi non siano stati pre-approvati dalla CRO/dal Promotore. Per questo pagamento sarà necessaria una fattura dettagliata.</p>		<p>Additional Testing, Treatment or Procedures: Payee will not be reimbursed for any additional testing, treatment, or procedures not required by the Protocol or specified in the Agreement, unless such additional testing, treatment or procedures are pre-approved by CRO/Sponsor. An itemized invoice would be required for this payment.</p>	
	Costo Unitario in Euro (IVA esclusa) + Spese Generali		Unit Cost in Euro (VAT excluded) +OHs
Procedure Fatturabili		Invoiceable Procedures	
Consenso Genomica	22,00	Genomic Consent	22.00
Test di Gravidanza su Siero	21.00	Serum pregnancy test	21.00
ECG - se sono necessarie misurazioni ripetute in una visita separata	63,00	ECG- if repeat measurements are needed at a separate visit	63.00
Campionamento PK - in centri selezionati	21,00	PK sampling- at select sites	21.00
Campionamento PG - in centri selezionati	21,00	PG sampling- at select sites	21.00
Telefonata alla settimana 24, 36, 48 e 50 in caso di	30,00	Phone call at W24, 36, 48, and 50 in event of Trial treatment discontinuation	30.00

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

interruzione del trattamento sperimentale				
Biomarcatori opzionali (per raccolta di campioni)	21,00		Optional Biomarkers (per sample collection)	21.00
Test di conduzione nervosa, interpretazione e risultati	103,00		Nerve Conduction Test, and interpretation and results	103.00
Rimborso viaggio paziente	Fino a 30,00 (Costi effettivi basati sul giustificativo)		Patient Travel Reimbursement	up to 30.00 (Actual costs based on justification)
Visita Non Programmata	Pagata a seconda delle procedure effettuate		Unscheduled visits	Paid per procedure performed
Costi del centro (pagamento una tantum)	Costo Unitario in Euro (IVA esclusa) + Spese Generali	Commento	Site costs (one-time payment)	Unit Cost in Euro (VAT excluded) +OHs
Costo di	1.456,00	Queste somme	Study Start-Up	These amounts will

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

Avviamento della Sperimentazione e		verranno pagate previa ricevuta di fattura e dopo approvazione di	Fee	1,456.00	be paid on receipt of an invoice and after approval of all regulatory
Consegna dei Medicinali Sperimentali dalla Farmacia allo Sperimentatore Principale, tramite corriere esterno (trasporto organizzato dallo Sperimentatore Principale o suo delegato) - costo del corriere per il ritiro e la consegna, per ciascun trasposro	35,00	tutti i documenti regolatori, ricezione del Contratto completamente sottoscritto e dopo che la CRO/il Promotore abbiano attivato l'Ente.	Delivery of Trial Drugs from the Pharmacy to the Principal Investigator, by external courier (transport arranged by the Principal Investigator or his delegate) - courier cost for collection and delivery, for each transfer	35.00	documents, receipt of the fully executed Agreement and CRO/Sponsor has activated the Institution.
Costo di set-up della Farmacia	611,00		Pharmacy Set-Up Fee	611.00	
			Study Close-	856.00	

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

<ul style="list-style-type: none"> - scadenza: 30 giugno 2023 (il periodo di validità dell'assicurazione coincide con la durata della Sperimentazione) - massimali per protocollo: € 5,000,000.00 - massimali per persona: € 1,000,000.00 - copertura postuma: In espressa deroga a quanto disposto dall'art. 1917 c.c., l'Assicurazione ha ad oggetto i soli eventi dannosi verificatesi durante il Periodo di Assicurazione, che si siano manifestati entro 24 mesi dal termine del Periodo di Assicurazione ed in relazione ai quali soggetti terzi abbiano presentato una richiesta di risarcimento non oltre 36 mesi dal termine del Periodo di Assicurazione. - eventuali franchigie non opponibili al terzo danneggiato: l'Assicurazione non è soggetta all'applicazione di Franchigia - esclusioni: La garanzia non opera <ul style="list-style-type: none"> (a) per danni conseguenti a sperimentazione clinica non regolarmente autorizzata o svolta in maniera difforme da quanto autorizzato dalle Autorità competenti, tranne il caso di errore involontario nell'esecuzione del Protocollo; 	<ul style="list-style-type: none"> - expiry date: 30 June 2023 (the period of validity of the insurance coincides with the duration of the Trial) - limits per protocol: € 5,000,000.00 - limits per person: €1,000,000.00 - tail coverage: In express derogation of the provisions of Art. 1917 of the Italian Civil Code, the Insurance covers only the harmful events that occurred during the Insurance Period, which occurred within 24 months from the end of the Insurance Period and in relation to which third parties have submitted a claim for compensation no later than 36 months from the end of the Insurance Period. - any excess that cannot be claimed against third injured party; the insurance policy is not subject to the application of a Deductible - exclusions: The guarantee does not apply <ul style="list-style-type: none"> (a) for damage resulting from a trial not properly authorized or carried out in a different manner than authorized by the competent Authorities, except in the case of involuntary error in the execution of the Protocol;
---	--

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

<p>(b) per i danni che non siano in relazione causale, nei termini stabiliti dalle leggi e dai decreti applicabili, con la sperimentazione clinica assicurata;</p> <p>(c) per reclami dovuti al fatto che il prodotto in sperimentazione non realizza gli scopi curativi previsti;</p> <p>(d) per reclami derivanti dall'uso di sistemi, macchinari e sostanze chimiche o nucleari che non sono a norma di legge</p> <p>(e) per reclami dovuti ad l'HIV/AIDS (virus dell'immunodeficienza umana/sindrome da immunodeficienza acquisita) o ad errata e/o mancata diagnosi di tale virus/sindrome</p> <p>(f) per i danni e/o i peggioramenti di malattie preesistenti che si sarebbero verificati o sviluppati anche se il soggetto non avesse partecipato alla sperimentazione clinica</p> <p>(g) Clausola Sanzioni, Limitazioni ed Esclusioni</p> <p>Nessun (ri)assicuratore sarà tenuto a fornire copertura e nessun (ri)assicuratore sarà obbligato a pagare alcun sinistro o fornire alcuna prestazione in virtù del presente</p>	<p>(b) for damage that is not causally related, within the terms established by applicable laws and decrees, with the insured clinical trial;</p> <p>(c) for complaints due to the fact that the trial product does not achieve the expected healing purposes;</p> <p>(d) for complaints arising from the use of systems, machinery and chemical or nuclear substances that are not in accordance with the law</p> <p>(e) for complaints due to HIV/AIDS (human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome) or incorrect and/or failure to diagnose this virus/syndrome</p> <p>(f) for damage and/or aggravations of pre-existing diseases that would have occurred or developed even had the subject not participated in the clinical trial</p> <p>(g) Fines, Restrictions and Exclusions Clause</p> <p>No (re)insurer will be required to provide coverage and no (re)insurer will be obliged to pay any claim or provide any benefit under this Agreement insofar as the provision of</p>
---	--

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

<p>Contratto nella misura in cui la fornitura di tale copertura, pagamento di tale sinistro o fornitura di tale prestazione esporrebbe l'(ri)assicuratore a qualsiasi sanzione, divieto o restrizione derivanti da risoluzioni delle Nazioni Unite o sanzioni economiche e commerciali, leggi o disposizioni dell'Unione Europea, Regno Unito o Stati Uniti d'America.</p>	<p>such coverage, payment of that claim or provision of that benefit would expose the (re)insurer to any fine, exclusion or restriction resulting from United Nations resolutions or financial and commercial sanctions, laws or provisions of the European Union, the United Kingdom or the United States of America.</p>
<p>A4. Liquidazione e fatture</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il compenso deve essere liquidato entro 60 (sessanta) giorni dalla ricezione della fattura. - La fattura deve essere emessa con cadenza prevista su base mensile per soggetto, per visita, secondo quanto maturato nel periodo di riferimento, sulla base di apposita richiesta di emissione fattura da parte del Promotore/CRO, per le visite con CRF completate. - Le fatture dovrebbero identificare chiaramente quanto segue: <ul style="list-style-type: none"> • Dettagli Beneficiario e numero di partita IVA (se applicabile) • Nome, numero di telefono e indirizzo e-mail del contatto a cui possono essere indirizzate le richieste. 	<p>A4. Liquidation and invoices</p> <ul style="list-style-type: none"> - The payment must be made within 60 (sixty) days from receipt of the invoice. - The invoice must be issued at the required intervals on a monthly basis and a per subject, per visit basis, based on the amounts accruing during the reference period and the request for invoice by the Sponsor/CRO, for the visits with CRFs completed. - Invoices should clearly identify the following: <ul style="list-style-type: none"> • Payee details & VAT number (if applicable) • Name, phone number and email address of contact to which queries can be directed.

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

<ul style="list-style-type: none"> • Numero CRO della Sperimentazione (0004/0082) e / o numero Protocollo • Nome dello sperimentatore principale e numero del sito di prova • Data, numero del paziente (se applicabile) e descrizione (completamento della visita, tariffa di avvio, tariffa della farmacia, ecc.) dei servizi forniti • Qualsiasi informazione richiesta dalla legge applicabile da includere nella fattura presentata dal Beneficiario <p>- Le fatture devono essere intestate a: ICON Clinical Research Limited South County Business Park, Leopardstown, Dublino 18, Irlanda</p> <p>Le fatture dovranno essere inviate via email ad ICON Investigator Payments Group (IPG) ai seguenti indirizzi: <u>InvestigatorPayments@iconplc.com</u></p> <p>- Il mancato invio delle fatture a questo indirizzo e la mancata inclusione dei dati sopra elencati può comportare ritardi nel pagamento.</p> <p>- Per comunicazioni relative a pagamenti/fatturazione, si prega di contattare l'Ente facendo riferimento a:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CRO Trial number (0004/0082) and/or Protocol number • Principal Investigator name and Trial Site number • Date, patient number (If applicable) and description (Visit completion, Start up fee, Pharmacy fee, etc.) of services provided • Any information required under applicable law to be included on the invoice submitted by Payee <p>- Invoices shall be addressed to: ICON Clinical Research Limited South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland</p> <p>Invoices should be submitted by e-mail to ICON Investigator Payments Group (IPG) at the following addresses: <u>InvestigatorPayments@iconplc.com</u></p> <p>- Failure to submit invoices to this address and failure to include the details listed above may result in delayed payment.</p> <p>- For communications relating to payments/invoicing, please contact the Institution c/o:</p>
--	--

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

<ul style="list-style-type: none"> - <a href="mailto:convenzioni.sperimentazioni@policlinico.p
a.it">convenzioni.sperimentazioni@policlinico.p a.it - Prof. Vincenzo La Bella (vincenzo.labella@unipa.it) - Coordinate bancarie dell'Ente: - Titolare del Conto Corrente Bancario: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo - Sede Legale: Via del Vespro, 129, 90127 – Palermo (Italia) - Partita I.V.A. – Codice Fiscale: 05841790826 - Conto Corrente Bancario Presso la Banca: Banca Nazionale del Lavoro - IBAN: IT86P0100504600000000218030 - CODICE SWIFT: BITAITRRENT 	<ul style="list-style-type: none"> - <a href="mailto:convenzioni.sperimentazioni@policlinico.p
a.it">convenzioni.sperimentazioni@policlinico.p a.it - Prof. Vincenzo La Bella (vincenzo.labella@unipa.it) - Bank details of the Institution: - Bank Account Holder: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo - Registered Office: Via del Vespro, 129, 90127 – Palermo (Italy) - VAT number. - Fiscal Code: 05841790826 - Bank Current Account at Bank: Banca Nazionale del Lavoro - IBAN: IT86P0100504600000000218030 - SWIFT CODE: BITAITRRENT
---	--

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019). Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

ALLEGATO A1

Procedure	Unit Cost	Screening Period	Double Blind Treatment Period														EOT/ET	Safety Follow-up period		
			Baseline In-clinic Visit		Telephone Visit		In-clinic Visit		Telephone Visits		In-clinic Visit		Telephone Visit		In-clinic Visit				Telephone Visit	
			Day 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40	Week 44	Week 48			Week 50	
		Week -8	Day 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40	Week 44	Week 48	Week 50			
		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16			
Informed consent	35	35																		
Inclusion/Exclusion criteria	33	33	17																	
Medical History with Demographics ¹	64	64																		
Vital signs ²	33	33	33	33	33	33	33													
Pregnancy Test-females only	INV	INV																		
Full physical examination (includes height at screening) ³	73	73																		
Routine physical examination ⁷	73	73	73	73	73	73	73													
12-lead ECG (Includes tracing, interpretation and report) and repeat testing during same visit	54	54	54							54										
C-SSRS	37	37	37																	
ALFRS-R	13	13	13	13	13	13	13													

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019). Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

Screening Period	Double Blind Treatment Period																EOT/ET	Safety Follow-up period
	Baseline In-clinic Visit	Telephone Visit	In-clinic Visit			Telephone Visits			In-clinic Visit	Telephone Visit			In-clinic Visit	Telephone Visit				
			Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24		Week 28	Week 32	Week 36		Week 40	Week 44	Week 48		
Week -8	Day 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40	Week 44	Week 48	Week 50			
V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16			
Non Procedure	Unit Cost																	
Pharmacy Fee ⁶	25		25	25	25			25										
Physician Fee	80	20	80	80	80	20	20	80	20	20	80	20	20	80	20		20	
Study Coordinator Fee ⁸	51	26	51	51	51	26	26	51	26	26	51	26	26	51	26		26	
e-Diary dispensing and instruction	25																	
e-Diary Review/collection	17		17	17	17			17						17			17	
Randomization	23																	
Non Procedures																		
Sub Total (€)	211	204	46	173	173	173	46	173	46	46	173	46	46	173	46	46	173	
Overhead (all costs)	130	123	15	90	65	78	15	115	15	15	65	15	15	115	15	15	115	
Total Cost Per Visit with Overhead(€)	897	848	101	617	450	536	101	792	101	101	450	101	101	792	101	101	792	
Total Cost Per Patient (€)	6,186																	

Screen Failure Reimbursement	
Screening period - Visit 1	897

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019)./Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

Invoiceable Procedures	Unit Cost	Unit Cost +OH
Genomics consent	19	22
Serum pregnancy	18	21
ECG- if repeat measurements are needed at a separate visit	54	63
PK sampling- at select sites ⁴	18	21
PG sampling- at select sites ⁵	18	21
Phone call at W24, 36, 48, and 50 in event of study treatment discontinuation	26	30
Optional Biomarkers (per sample collection)	18	21
Nerve Conduction Test, and interpretation and results	88	103
Patient Travel Reimbursement (up to 30 EUR)	Actual costs based on justification	
Unscheduled visits	Paid per procedure performed	

Site Costs	Unit Cost
Study Start-Up Fee	1,456
Pharmacy Set-Up Fee	611
Study Close-Out Fee	856
Delivery of Trial Drugs from Pharmacy to the Principal Investigator, by external courier (transport arranged by the Principal Investigator or his delegate) - courier cost for collection and delivery, for each transfer	35
Archiving Fee	685

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale da ICON Plc., con sede legale in Via Benigno Crespi n. 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano datata 01 marzo 2019, Prot. n. 53660/2019). Stamp duty is paid electronically by ICON Plc., located in Via Benigno Crespi no. 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to Art. 15 of the Regional Presidential Decree n. 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan of 01 March 2019, Prot. No. 53660/2019).

Footnotes
1. Includes prior medications.
2. Vital signs will include sitting systolic and diastolic blood pressure, orthostatic hypotension, heart rate, respiratory rate, and axillary, oral or tympanic body temperature (same method to be used throughout). Includes body weight.
3. Includes hematology, chemistry, urinalysis.
4. The PK sampling will be performed at selected study sites, and blood samples will be taken from subjects at the following time points: Day 1: 15, 30 minutes, and 1 hour post dose. One sample at each of the visits for Weeks 4 and 12 any time after dosing. For PK samples collected at Weeks 4 and 12, subjects will receive the first dose of cycle 2 (Week 4) and cycle 4 (Week 12) in clinic, on an empty stomach, and PK samples will be collected at least 2 hours post dose, following an overnight fast.
5. The PG sampling will be performed at selected study sites where local regulations and IECs allow and will be collected 1 time, post dose any time at Visits 2 through 15.
6. Includes Edaravone/Placebo dispensing, return, and reconciliation/accountability.
7. Includes unsteadiness and sensory evaluation.
8. Includes data entry and query resolution
9. Travel and meals at V1 and 15, Travel at other visits