

AMENDMENT # 1 TO	Emendamento n. 1 ALLA
<p>AGREEMENT ON THE CONDITIONS AND TERMS OF CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ENTITLED “A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Olezarsen (ISIS 678354) in Patients with Hypertriglyceridemia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Established or at Increased Risk for), or with Severe Hypertriglyceridemia”</p> <p>(“Amendment #1”)</p>	<p>CONVENZIONE CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA’ PER L’ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DAL TITOLO “Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su olezarsen (ISIS 678354) in pazienti con ipertrigliceridemia e malattia cardiovascolare aterosclerotica (stabilizzati o a maggior rischio) o con ipertrigliceridemia grave”</p> <p>(“Emendamento n. 1”)</p>
<p style="text-align: center;">BETWEEN</p> <p>Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo (hereinafter the “Entity”), headquartered in Via del Vespro n. 129, 90127 Palermo - Italia, tax code and VAT no. 05841790826, through its General Director, Dr. Maria Grazia Furnari, with the powers to enter into this agreement (hereinafter the “Agreement”)</p> <p style="text-align: center;">AND</p> <p>Medpace Clinical Research LLC, headquartered in USA, tax code no. LLC81-4138570, through its authorized signatory, Dr. Laura Omoboni, Executive Director, Clinical Trial Management (hereinafter the “CRO”), acting in the name and on behalf of/in the interests of Ionis Pharmaceuticals, Inc. (hereinafter the “Sponsor”), by virtue of the authority/mandate/power of attorney granted on 15 March 2023</p> <p>collectively referred to in the present Amendment # 1 as “Parties”.</p>	<p style="text-align: center;">TRA</p> <p>Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo (d’ora innanzi denominato/a “Ente”), con sede legale in Via del Vespro n. 129, 90127 Palermo - Italia, C.F. e P. IVA n. 05841790826, in persona della Direttrice Generale, Dott.ssa Maria Grazia Furnari, munita di idonei poteri di firma del presente atto (d’ora innanzi denominato il “Contratto”)</p> <p style="text-align: center;">E</p> <p>Medpace Clinical Research LLC, con sede legale in USA, C.F. n. LLC81-4138570, in persona del proprio firmatario autorizzato, Dr. Laura Omoboni, Executive Director, Clinical Trial Management (d’ora innanzi denominata “CRO”), che agisce in nome e per conto/in nome proprio e per conto di/nell’interesse di Ionis Pharmaceuticals, Inc. (d’ora innanzi denominato “Promotore”), in forza di idonea delega/mandato/procura conferita in data 15 marzo 2023</p> <p>collettivamente indicate nel presente Emendamento n. 1 come “Parti”.</p>
<p style="text-align: center;">WHEREAS:</p>	<p style="text-align: center;">PREMESSO CHE:</p>
<p>- The Parties entered into a Clinical Study Agreement as of 30 May 2023 (the “Agreement”) for the execution of the Clinical Trial entitled “A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Olezarsen (ISIS 678354) in Patients with</p>	<p>- In data 30 maggio 2023 le Parti hanno stipulato il Contratto per la conduzione della Sperimentazione Clinica (la “Convenzione”) per l’esecuzione della Sperimentazione clinica dal titolo “Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su olezarsen (ISIS</p>

<p>Hypertriglyceridemia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Established or at Increased Risk for), or with Severe Hypertriglyceridemia”, Prot. ISIS 678354-CS9 (hereinafter the “Trial”) at the U.O.C. Clinical, Respiratory and Emergency Medicine under the scientific responsibility of Dr. Angelo Baldassarre Cefalù, Principal Investigator.</p>	<p>678354) in pazienti con ipertrigliceridemia e malattia cardiovascolare aterosclerotica (stabilizzati o a maggior rischio) o con ipertrigliceridemia grave”, Prot. ISIS 678354-CS9 (di seguito “Sperimentazione”) presso la UOC di Medicina Clinica, Respiratoria e delle Urgenze sotto la responsabilità scientifica del Dott. Angelo Baldassarre Cefalù in qualità di Sperimentatore Principale.</p>
<p>- the Parties desire to integrate the Budget contained in the Annex A attached to the Agreement in order to provide patients taking part in the Trial, the possibility to use the accommodation and travel booking service to/from the Entity provided by the Sponsor’s Vendor.</p>	<p>- le Parti desiderano integrare il Budget contenuto nell’Allegato A della Convenzione al fine di mettere a disposizione dei pazienti che partecipano alla Sperimentazione, la possibilità di utilizzare il servizio di prenotazione dell’alloggio e dei viaggi da/verso l’Ente fornito dal Vendor dello Sponsor.</p>
<p>NOW THEREFORE, THE PARTIES HEREBY AGREE AS FOLLOWS:</p>	<p>TUTTO CIO’ PREMESSO SI CONVIENE E STIPULA QUANTO SEGUE:</p>
<p>1. The Recitals constitute integral and substantial part of this Amendment</p>	<p>1. Le premesse formano parte integrante e sostanziale del presente Emendamento.</p>
<p>2. The Budget contained in the Annex A attached to the Agreement is changed by inserting the following text (in italics) within the section A3.3: <i>“Furthermore, patients participating in the Trial will have the opportunity to use the accommodation and travel booking service to/from the Entity provided by the Sponsor’s Vendor, according to the policy provided by the Vendor itself.”</i></p>	<p>2. Il Budget contenuto nell’Allegato A del Contratto viene modificato inserendo il seguente testo (in corsivo) nella sezione A3.3: <i>“Inoltre, il pazienti che partecipano alla Sperimentazione, avranno la possibilità di usufruire del servizio di prenotazione dell’alloggio e dei viaggi da/verso l’Ente fornito dal Vendor dello Sponsor, secondo la policy fornita dal Vendor stesso.”</i></p>
<p>3. This Amendment # 1 is effective from the last signature date.</p>	<p>3. Il presente Emendamento n. 1 è dall’ultima data di sottoscrizione dello stesso.</p>
<p>4. All other terms, agreements, conditions, and annexes of the Agreement shall remain unprejudiced and unchanged and not expressly derogated and/or modified by this Amendment # 1.</p>	<p>4. Rimangono fermi e invariati tutti gli altri termini, patti, condizioni e allegati della Convenzione e non espressamente derogati e/o modificati dal presente Emendamento n. 1.</p>
<p>5. This Amendment # 1 is signed digitally in accordance with the applicable regulation. All the taxes and duties relating to or resulting from the</p>	<p>5. Il presente Emendamento n. 1 viene sottoscritto con firma digitale ai sensi della normativa vigente. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del</p>

stipulation of this Agreement, including the revenue stamp on the digital original as referred to in Article 2 of the table in Annex A – tariff part I of Presidential Decree 642/1972, and the registration tax, must be paid in accordance with the applicable regulations. In particular, the stamp duties will be digitally fulfilled by CRO, on behalf of Sponsor, in compliance with art. 15 of Italian Decree 642/1972 (Authorization n. 173787/2020).

presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile. In particolare, le imposte di bollo saranno assolte dallo CRO, per conto dello Sponsor, in modo virtuale ai sensi dell'art. 15 del D.P.R. 642/72 (Autorizzazione n.173787/2020).

Read, approved and signed/Letto, approvato e sottoscritto

Per Medpace Clinical Research LLC/Per Medpace Clinical Research LLC.

Executive Director, Clinical Trial Management

Dr. Laura Omoboni

Digitally signed/Firmato digitalmente _____

On behalf of Entity/Per l'Ente

Legal Representative /Legale Rappresentante

Dr./Dott.ssa Maria Grazia Furnari

Digitally signed/Firmato digitalmente: _____