

| | |
|--|--|
| <p>Imposta di bollo assolta da Alexion Pharma Italy srl in maniera virtuale ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 – Protocollo Autorizzazione n. 334654 del 22/09/2022 Agenzia delle Entrate Direzione Provinciale II di Milano</p> | <p>Stamp duty paid by Alexion Pharma Italy srl virtually pursuant to art. 15 of the Presidential Decree 642 of 1972 – Authorization Protocol n. 334654 of 22/09/2022 Revenue Agency Provincial Directorate II of Milan</p> |
|--|--|

| | |
|--|--|
| <p>EMENDAMENTO N.2 al CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA SU MEDICINALI</p> <p>“Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, parallelo, multicentrico per valutare la sicurezza e l'efficacia di ALXN1720 negli adulti con miastenia grave generalizzata”</p> <p>Questo emendamento n.2 (l'Emendamento) al Clinical Study Agreement datato 23 Marzo 2023</p> <p style="text-align: center;">TRA</p> <p>Alexion Pharma Italy S.r.L., con sede legale in Viale Decumano, 39, Milano, in persona del Consigliere Cinzia Dorigo e del Procuratore Paolo Droghini (di seguito “la Società”), che agisce in nome e per conto del Promotore Alexion Pharmaceuticals Inc, con sede in 121 Seaport Boulevard Boston MA 02210 USA (il Promotore)</p> <p style="text-align: center;">E</p> <p>Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico “Paolo Giaccone” di Palermo (d'ora innanzi denominato/a “Ente”), con sede legale in Palermo Via del Vespro 129 C.F. e P. IVA n. 05841790826, in persona del Legale Rappresentante, Dott.ssa Maria Grazia Furnari in qualità di Commissario Straordinario munito di idonei poteri di firma del presente atto</p> <p>riferibile al Codice dello studio ALXN1720-MG-301 (il “Contratto”) è reso effettivo dall'ultima data delle firme seguenti (la “Data di efficacia della modifica”).</p> <p style="text-align: center;">Premessa</p> <p>PREMESSO che le Parti desiderano emendare, modificare e riformulare alcuni termini e condizioni del Contratto.</p> <p style="text-align: center;">Accordo</p> <p>PERTANTO, in considerazione delle reciproche clausole contenute nel presente Emendamento e di altri corrispettivi validi e di</p> | <p>AMENDMENT N.2 TO CLINICAL TRIAL AGREEMENT FOR THE DRUGS</p> <p>“A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ALXN1720 in Adults with Generalized Myasthenia Gravis”</p> <p>This Amendment n.2 (the ‘Amendment’) to the Clinical Study Agreement dated March 23rd, 2023</p> <p style="text-align: center;">BETWEEN</p> <p>Alexion Pharma Italy S.r.L., with registered office at Viale Decumano, 39 Milan, in the person of its Supervisor Cinzia Dorigo and Attorney-in-Fact Paolo Droghini (hereinafter “the Company”), acting in the name and on behalf of the Sponsor Alexion Pharmaceuticals Inc., with registered office at 121 Seaport Boulevard Boston MA 02210 USA (the Sponsor)</p> <p style="text-align: center;">AND</p> <p>University Hospital Policlinico “Paolo Giaccone” in Palermo (hereinafter referred to as “Institution”), with registered office in Palermo Via del Vespro 129 Tax Code and VAT number No. 05841790826, in the person of the Legal Representative, Dr Maria Grazia Furnari, as Extraordinary Commissioner with appropriate powers to sign this act</p> <p>referable to Study Code ALXN1720-MG-301 (the ‘Agreement’) is made effective as of the last date of the signatures below (the ‘Amendment Effective Date’).</p> <p style="text-align: center;">Background</p> <p>WHEREAS, the Parties desire to amend, modify and restate certain terms and conditions of the Agreement.</p> <p style="text-align: center;">Agreement</p> <p>NOW, THEREFORE, in consideration of the mutual covenants contained in this Amendment, and other good and valuable consideration, the</p> |
|--|--|

valore, di cui si riconosce la ricezione e l'adeguatezza, le Parti, con l'intenzione di essere legalmente vincolate, convengono quanto segue:

1. DEFINIZIONI

Qualsiasi termine in maiuscolo non definito separatamente nella presente Modifica avrà il significato attribuitogli nel Contratto.

2. MODIFICHE

A. Articolo 4.7

Con il presente emendamento si aggiunge l'articolo 4.7 al fine di regolamentare gli obblighi dell'Ente in caso di furto/smarrimento del farmaco, come di seguito riportato:

“4.7 L'Ente dovrà tempestivamente segnalare al Promotore qualsiasi perdita o furto dei Medicinali Sperimentali”.

B. Tabella del Budget

La tabella del budget sottostante annulla e sostituisce la tabella presente nel Contratto principale, le modifiche introdotte dall'emendamento al protocollo sono evidenziate in *grassetto e corsivo*.

| VISITA | | Euro |
|--|-----------------------------|--------|
| SCR | | 979 |
| Randomized Controlled Treatment Period | V2 | 791 |
| | V3 | 492 |
| | V4 | 406 |
| | V5 | 406 |
| | V6 | 660 |
| | V7 PC | 256 |
| | V8 PC | 256 |
| | V9 PC | 256 |
| | V10 | 559 |
| | V11 PC | 256 |
| | V12 | 631 |
| | V13 PC | 256 |
| | V14 | 559 |
| | V15 PC | 256 |
| | V16 | 1023 |
| | Open-label Extension Period | V17 PC |
| V18 PC | | 256 |
| V19 PC | | 256 |
| V20 | | 575 |
| V21 PC | | 256 |
| V22 PC | | 256 |

receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, the Parties, intending to be legally bound, agree as follows:

1. DEFINITIONS

Any capitalized term not separately defined in this Amendment shall have the meaning ascribed to it in the Agreement.

2. MODIFICATIONS

A. Article 4.7

Article 4.7 is added with this amendment in order to regulate the Institution's obligations in the event of theft/loss of the of Investigational Medicinal Products, as follows:

“4.7 The Institution must promptly report any loss or theft of Investigational Medicinal Products to the Sponsor”.

B. Budget Table

The budget table below cancels and replaces the table in the Main Contract, the changes introduced by the protocol amendment are highlighted in *bold and italics*.

| VISIT | | Euro |
|--|-----------------------------|--------|
| SCR | | 979 |
| Randomized Controlled Treatment Period | V2 | 791 |
| | V3 | 492 |
| | V4 | 406 |
| | V5 | 406 |
| | V6 | 660 |
| | V7 PC | 256 |
| | V8 PC | 256 |
| | V9 PC | 256 |
| | V10 | 559 |
| | V11 PC | 256 |
| | V12 | 631 |
| | V13 PC | 256 |
| | V14 | 559 |
| | V15 PC | 256 |
| | V16 | 1023 |
| | Open-label Extension Period | V17 PC |
| V18 PC | | 256 |
| V19 PC | | 256 |
| V20 | | 575 |
| V21 PC | | 256 |
| V22 PC | | 256 |

| | | | |
|--|------------------------|---|------------------------|
| V23 PC | 256 | V23 PC | 256 |
| V24 | 575 | V24 | 575 |
| V25 PC | 256 | V25 PC | 256 |
| V26 | 622 | V26 | 622 |
| V27 PC | 256 | V27 PC | 256 |
| V28 | 575 | V28 | 575 |
| V29 PC | 256 | V29 PC | 256 |
| V30 | 683 | V30 | 683 |
| V31 | 501 | V31 | 501 |
| V32 | 621 | V32 | 621 |
| V33 | 559 | V33 | 559 |
| V34 | 621 | V34 | 621 |
| V35 | 548 | V35 | 548 |
| V36 | 648 | V36 | 648 |
| V37 | 564 | V37 | 564 |
| V38 | 501 | V38 | 501 |
| V39 | 780 | V39 | 780 |
| SFU | 619 | SFU | 619 |
| V40 PC | 240 | V40 PC | 240 |
| V41 | 525 | V41 | 525 |
| V42 PC | 240 | V42 PC | 240 |
| V43 | 525 | V43 | 525 |
| V44 PC | 240 | V44 PC | 240 |
| V45 | 525 | V45 | 525 |
| V46 PC | 240 | V46 PC | 240 |
| V47 | 525 | V47 | 525 |
| V48 PC | 240 | V48 PC | 240 |
| V49 | 525 | V49 | 525 |
| V50 PC | 240 | V50 PC | 240 |
| V51 | 632 | V51 | 632 |
| Conclusione Anticipata/Fine studio | 632 | Early Termination / End of Study | 632 |
| <u>Totale per paziente che completa lo studio</u> | <u>24048,00</u> | <u>Total compensation per subject who completes the Study</u> | <u>24048,00</u> |
| Visita al centro in alternativa al contatto telefonico dopo la V39 per la distribuzione del farmaco** | 217 | Clinic visit alternative for Phone Call visit after Visit 39 for IP dispensation** | 217 |
| Visita al centro dopo la V39 per la distribuzione del farmaco*** | 20 | Clinic visit after V39 for IP dispensation*** | 20 |
| V52/SFU* | 596 | V52/SFU* | 596 |
| Conclusione Anticipata/Trattamento randomizzato controllato | 966 | Early Termination/ Randomized Controlled Treatment | 966 |
| Deterioramento Clinico fino alla V40 | 432 | Clinical Deterioration up to V40 | 432 |
| Deterioramento Clinico dopo la V40 | 432 | Clinical Deterioration after V40 | 432 |

**Da fatturare se al partecipante non può essere fornito ALXN1720 da Alexion tramite un programma di accesso post-studio.*

***Da rimborsare in alternativa alla visita programmata tramite chiamata telefonica se la visita viene eseguita al centro per la distribuzione del farmaco dopo la visita 39.*

****Da rimborsare quando i partecipanti si presentano al centro SOLO per la distribuzione del farmaco tra la visita al centro o da remoto dopo la visita 39.*

C. Procedure Condizionali

La tabella delle procedure condizionali sottostante annulla e sostituisce la tabella presente nel Contratto principale, le modifiche introdotte dall'emendamento al protocollo sono evidenziate in **grassetto e corsivo**.

| Procedure Condizionali | Euro |
|---|--------------|
| Consenso per la compagna incinta | 19,00 |
| Esame obiettivo abbreviato: include un esame obiettivo focalizzato sul problema, una serie di segni vitali, il peso se necessario, in base allo stato di salute del partecipante e al giudizio clinico dello sperimentatore | 72,00 |
| <i>Segni vitali, peso se applicabile - per CD se non fatto come parte di PE</i> | 28,00 |
| Esame neurologico, da completare se vengono rilevati reperti neurologici | 66,00 |
| Esame neurologico, breve se il/la partecipante ha disturbi o riscontri clinici attribuibili al sistema nervoso | 57,00 |
| Consultazione in ufficio con un neurologo, inclusi anamnesi dettagliata ed esame obiettivo; Di solito, i problemi presentati sono minori. Tipicamente, 40 minuti sono trascorsi faccia a faccia con il paziente e/o la famiglia. se necessario per l'esame neurologico e/o per la valutazione dei questionari | 131,00 |
| Vaccinazione contro la meningite N per i pazienti non vaccinati nei 3 anni precedenti | 12,00 |

**To be invoiced if the participant cannot be provided with ALXN1720 through a post-trial access program by Alexion.*

***To be reimbursed instead of phone call scheduled visit if phone call visit is performed on site for IP dispensing after visit 39.*

****To be reimbursed when participants come to the clinic for ONLY IP dispensing in between in-clinic or remote visit after visit 39.*

C. Conditional Procedures

The conditional procedures table below cancels and replaces the table in the Main Contract, the changes introduced by the protocol amendment are highlighted in **bold and italics**.

| Conditional Procedures | Euro |
|--|--------------|
| Informed consent for the pregnant partner | 19.00 |
| Abbreviated physical examination: Includes problem focused physical examination, one set of vital signs, weight if necessary, based on the participant's health status and the clinical judgment of the Investigator | 72.00 |
| <i>Vital signs, weight if applicable - for CD if not done as part of PE</i> | 28.00 |
| Neurological examination, complete if neurological findings are revealed | 66.00 |
| Neurological examination, brief if the participant has any complaints or clinical findings attributable to the nervous system | 57.00 |
| Office consultation with a neurologist including a detailed history and physical examination; Usually, the presenting problem(s) are minor. Typically, 40 minutes are spent face-to-face with the patient and/or family. if needed for neurological exam and/or for evaluation of questionnaires | 131.00 |
| N meningitidis vaccination for patients not vaccinated within 3 years prior to | 12.00 |

| | | | |
|---|-------|---|-------|
| la randomizzazione | | randomization | |
| Prelievo di sangue, flebotomia, prelievo venoso di routine per la raccolta di campioni per laboratorio centrale/locale (ematologia, chimica clinica, coagulazione, alcol test se applicabile, siero di gravidanza se applicabile, FSH se applicabile, sierologia virale, biomarcatori, anticorpi AChR), a seconda dei casi; semplice: include la preparazione del campione per test ripetuti/aggiuntivi/non programmati | 12,00 | Blood draw, phlebotomy, routine venipuncture for collection of specimen(s) for central/local (hematology, clinical chemistry, coagulation, alcohol test if applicable, serum pregnancy if applicable, FSH if applicable, viral serology, biomarkers, AChR antibodies) laboratory, as applicable; simple: Includes preparation of specimen for repeated/additional/unscheduled testing | 12.00 |
| Ematologia: include la misurazione di eritrociti (globuli rossi o globuli rossi), leucociti (globuli bianchi o globuli bianchi), emoglobina, ematocrito (volume di globuli rossi concentrati o VPRC), conta piastrinica o piastrinica e indici (emoglobina corpuscolare media o MCH), concentrazione di emoglobina corpuscolare media o M+F21CHC, volume corpuscolare medio o MCV e ampiezza di distribuzione dei globuli rossi o RDW). Include la differenziazione automatizzata dei globuli bianchi: neutrofili o granulociti, linfociti, monociti, eosinofili e basofili. (laboratorio locale) | 22,00 | Hematology: includes measurement of erythrocytes (red blood cells or RBC), leukocytes (white blood cells or WBC), hemoglobin, hematocrit (volume of packed red blood cells or VPRC), platelet or thrombocyte count, and indices (mean corpuscular hemoglobin or MCH, mean corpuscular hemoglobin concentration or M+F21CHC, mean corpuscular volume or MCV, and red cell distribution width or RDW). Includes automated differential of the white blood cells: neutrophils or granulocytes, lymphocytes, monocytes, eosinophils, and basophils. (local lab) | 22.00 |
| Ematologia: emocromo; conta dei reticolociti, manuale (laboratorio locale) | 12,00 | Hematology: Blood count; reticulocyte count, manual (local lab) | 12.00 |
| Chimica clinica: include albumina; Bilirubina, totale; Anidride carbonica (bicarbonato); Cloruro; creatinina; glucosio; fosfatasi, alcalina; potassio; Proteine, totali; sodio; Transferasi, alanina ammino (ALT); Transferasi, aspartato amino (AST); Azoto ureico (BUN) (laboratorio locale) | 48,00 | Clinical Chemistry: Includes Albumin; Bilirubin, total; Carbon Dioxide (bicarbonate); Chloride; Creatinine; Glucose; Phosphatase, alkaline; Potassium; Protein, total; Sodium; Transferase, alanine amino (ALT); Transferase, aspartate amino (AST); Urea Nitrogen (BUN) (local lab) | 48.00 |
| Chimica clinica: proteina C-reattiva (PCR) (laboratorio locale) | 19,00 | Clinical Chemistry: C-reactive protein (CRP) (local lab) | 19.00 |
| Chimica Clinica: Creatina chinasi (CK) (CPK); totale (laboratorio locale) | 11,00 | Clinical Chemistry: Creatine kinase (CK) (CPK); total (local lab) | 11.00 |
| Chimica clinica: glutamil transferasi, gamma (GGT) (GGTP) (laboratorio locale) | 11,00 | Clinical Chemistry: Glutamyl transferase, gamma (GGT) (GGTP) (local lab) | 11.00 |
| | | Clinical Chemistry: Bilirubin; direct (local | 9.00 |

| | | | |
|--|-------|---|-------|
| Chimica Clinica: Bilirubina; diretto (laboratorio locale) | 9,00 | lab) | |
| Chimica clinica: acido urico (lab locale) | 10,00 | Clinical Chemistry: Uric acid (local lab) | 10.00 |
| Coagulazione: International Normalized Ratio (INR) (laboratorio locale) | 17,00 | Coagulation: International Normalized Ratio (INR) (local lab) | 17.00 |
| Coagulazione: tempo di tromboplastina parziale (PTT) (aPTT) (laboratorio locale) | 13,00 | Coagulation: Thromboplastin time, partial (PTT) (aPTT) (local lab) | 13.00 |
| Coagulazione: tempo di tromboplastina (PT) (laboratorio locale) | 9,00 | Coagulation: Prothrombin time (PT) (local lab) | 9.00 |
| Gammaglobulina; Immunoglobulina G (IgG) (laboratorio locale) | 31,00 | Gammaglobulin; Immunoglobulin G (IgG) (local lab) | 31.00 |
| Alcoli, sangue (laboratorio locale) | 25,00 | Alcohols, blood (local lab) | 25.00 |
| Siero di gravidanza, gonadotropina corionica (hCG) (BetahCG); quantitativo (laboratorio locale) per le donne in età fertile | 21,00 | Serum pregnancy, gonadotropin chorionic (hCG) (BetahCG); quantitative (local lab) for women of childbearing potential | 21.00 |
| gonadotropina; ormone follicolo-stimolante (FSH) (laboratorio locale) per le donne in età fertile | 34,00 | Gonadotropin; follicle stimulating hormone (FSH) (local lab) for women of non-childbearing potential | 34.00 |
| anticorpi; HIV-1 e HIV-2, test singolo (laboratorio locale) | 35,00 | Antibody; HIV-1 and HIV-2, single assay (local lab) | 35.00 |
| Rilevazione dell'antigene dell'agente infettivo; antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) (laboratorio locale) | 16,00 | Infectious agent antigen detection; hepatitis B surface antigen (HBsAg) (local lab) | 16.00 |
| Anticorpo core dell'epatite B (HBcAb); totale (laboratorio locale) | 27,00 | Hepatitis B core antibody (HBcAb); total (local lab) | 27.00 |
| Anticorpo di superficie dell'epatite B (HBsAb) (laboratorio locale) | 41,00 | Hepatitis B surface antibody (HBsAb) (local lab) | 41.00 |
| Anticorpi anti-epatite C (HCVab) (anti-HCV) (laboratorio locale) se disponibili localmente | 49,00 | Hepatitis C antibody (HCVab) (anti-HCV) (local lab) if locally available | 49.00 |
| Raccolta delle urine per laboratorio locale (gravidanza urinaria, se applicabile) e/o centrale/locale (analisi delle urine, test alcolico se applicabile, screening antidroga sulle urine) , secondo necessità per test ripetuti/aggiuntivi/non programmati | 10,00 | Urine collection for local (urine pregnancy if applicable) and/or central/local (urinalysis, alcohol test if applicable, urine drug screen) laboratory, as needed for repeated/additional/unscheduled testing | 10.00 |

| | | | |
|---|-------|--|-------|
| Test dei farmaci (alcool), presuntivo, qualsiasi numero di classi di farmaci, qualsiasi numero di dispositivi o procedure (ad esempio, immunodosaggio); leggibili solo mediante osservazione ottica diretta (ad es. aste di livello, bicchieri, schede, cartucce) include la convalida del campione una volta eseguita, per data di servizio (laboratorio locale) | 16,00 | Drug (alcohol) test(s), presumptive, any number of drug classes, any number of devices or procedures (eg, immunoassay); capable of being read by direct optical observation only (eg, dipsticks, cups, cards, cartridges) includes sample validation when performed, per date of service (local lab) | 16.00 |
| Analisi delle urine, con dip stick o reattivo in compresse, con microscopia se applicabile (laboratorio locale) | 11,00 | Urinalysis, by dip stick or tablet reagent, with microscopy if applicable (local lab) | 11.00 |
| Gravidanza urinaria, gonadotropina corionica (hCG) (BetahCG); qualitativo (laboratorio locale) per le donne in età fertile | 16,00 | Urine pregnancy, gonadotropin chorionic (hCG) (BetahCG); qualitative (local lab) for women of childbearing potential | 16.00 |
| Campionamento PK/PD/ADA se l'autosomministrazione del farmaco in studio viene eseguita presso la clinica e/o per il deterioramento clinico e/o per ulteriori campionamenti | 20,00 | PK/PD/ADA sampling if study drug self-administration is performed at the clinic and/or for Clinical Deterioration and/or for additional samplings | 20.00 |
| Gestione del laboratorio e/o spedizione dei campioni al laboratorio centrale, semplice per test ripetuti/aggiuntivi/non programmati | 13,00 | Lab handling and/or shipping of specimen(s) to central laboratory, simple for repeated/additional/unscheduled testing | 13.00 |
| Alcol (etanolo); respiro se gli esami del sangue/delle urine non sono disponibili | 15,00 | Alcohol (ethanol); breath if blood/urine tests are not available | 15.00 |
| Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), valutatore somministrato per il deterioramento clinico, se necessario | 40,00 | Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), rater administered for Clinical Deterioration if needed | 40.00 |
| Miastenia Gravis-Attività della vita quotidiana (MG-ADL), valutatore somministrato per il deterioramento clinico, se necessario | 12,00 | Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL), rater administered for Clinical Deterioration if needed | 12.00 |
| Punteggio di Miastenia Gravis quantitativa per la gravità della malattia (QMG), valutatore somministrato per il deterioramento clinico, se necessario | 18,00 | Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity (QMG), rater administered for Clinical Deterioration if needed | 18.00 |
| Miastenia Gravis Composite (MGC), valutatore somministrato per il deterioramento clinico, se necessario | 12,00 | Myasthenia Gravis Composite (MGC), rater administered for Clinical Deterioration if needed | 12.00 |
| Medico - Valutatore (valutatore | 85,00 | Physician - Rater (Clinical Evaluator/Neurologist) Per Hour for | 85.00 |

| | | | |
|---|--------|--|--------|
| clinico/neurologo) all'ora per il deterioramento clinico, se necessario | | Clinical Deterioration if needed | |
| Questionario sull'esperienza dell'utente del dispositivo, autosomministrato per la visita ET se il paziente interrompe il periodo RTC | 8,00 | Device User Experience Questionnaire, self-administered for ET visit if patient discontinue during RTC period | 8.00 |
| Tomografia assiale computerizzata, torace, torace, petto (Cat Scan) (TC); con mezzo di contrasto - per la conferma dell'idoneità allo screening | 530,00 | Computerized axial tomography, thorax, thoracic, chest (Cat Scan) (CT Scan); with contrast material(s) - for eligibility confirmation at screening | 530.00 |
| Interpretazione e Report; Tomografia assiale computerizzata, torace, torace, torace (Cat Scan) (TC); con mezzo di contrasto | 101,00 | Interpretation and Report; Computerized axial tomography, thorax, thoracic, chest (Cat Scan) (CT Scan); with contrast material(s) | 101.00 |
| Risonanza magnetica, torace, torace, torace, petto (RMI); con mezzo di contrasto (p. es., protoni) - per la conferma dell'idoneità allo screening | 877,00 | Magnetic resonance imaging, chest, thorax, thoracic (MRI); with contrast material(s) (eg, proton) - for eligibility confirmation at screening | 877.00 |
| Interpretazione e Report; Risonanza magnetica, torace, torace, torace (RMI); con mezzo di contrasto (p. es., protoni) | 137,00 | Interpretation and Report; Magnetic resonance imaging, chest, thorax, thoracic (MRI); with contrast material(s) (eg, proton) | 137.00 |
| Iniezione sottocutanea (ALXN1720) in caso di riqualificazione | 21,00 | Subcutaneous injection (ALXN1720/placebo) in case of retraining | 21.00 |
| Telefonata di follow-up nel caso in cui non sia possibile organizzare una visita per l'interruzione anticipata e/o durante il mantenimento dell'intervento dello studio | 18,00 | Follow-up phone call if Early Termination visit cannot be arranged and/or during maintenance of the study intervention | 18.00 |
| Revisione della cartella clinica per ora- fino a 10 ore se necessario | 34,00 | Chart Review- per hour - up to 10 hours, as needed | 34.00 |
| Addebito per pernottamento semplice - Per notte | 500,00 | Overnight Facility Charge, Simple - Per Night | 500.00 |
| Coordinatore di studio - Per ora - per la revisione dell'ICF per i caregiver | 34,00 | Study Coordinator - Per Hour - for caregiver ICF review | 34.00 |
| Study Coordinator, Electronic Data Capture (EDC) - Per ora - per l'inserimento del Diario cartaceo, del COA cartaceo e del PRO cartaceo nell'EDC. | 28,00 | Study Coordinator, Electronic Data Capture (EDC) - Per Hour - for paper Diary, paper COA and paper PRO entry into EDC | 28.00 |

| | |
|---|-------|
| Video di simulazione per la valutazione QMG | 47,00 |
| Formazione sulla gestione dell'IP - Per visita - per caregiver aggiuntivo | 25,00 |
| Eventi avversi gravi/Effetti avversi gravi sul dispositivo | 46,00 |
| Riconsenso, consenso informato eseguito di nuovo con lo stesso paziente | 31,00 |

| | |
|--|-------|
| Mock video for QMG assessment | 47.00 |
| IP Administration Training - Per Visit - for additional caregiver | 25.00 |
| Serious adverse events/ Serious adverse device effect | 46.00 |
| Re-consent, Informed consent performed again with the same patient | 31.00 |

3. INTERO ACCORDO

Le Parti convengono che il presente Emendamento 2 al Contratto avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione dello stesso.

Ove le Parti abbiano già dato esecuzione ad attività disciplinate dal presente Emendamento 2 al Contratto e derivate dall'emendamento sostanziale SM-3, tali attività eseguite *medio tempore* dovranno considerarsi regolamentate dalle previsioni contenute nel presente Emendamento 2 al Contratto a far data dal 03/06/2025, data di caricamento sul Portale EU del provvedimento di autorizzazione nazionale AIFA, che include il parere emesso dal Comitato Etico Territoriale Lombardia 4.

La presente Modifica, insieme al Contratto, costituisce l'intero accordo tra le Parti rispetto all'oggetto del Contratto. Il Contratto, unitamente alla presente Modifica, sostituisce tutti i precedenti accordi, scritti o orali, relativi all'oggetto del Contratto, così come modificato. Ciascuna Parte conferma di non fare affidamento su alcuna dichiarazione, garanzia o patto dell'altra Parte, ad eccezione di quanto specificamente stabilito nel Contratto così come modificato. Nulla in questo emendamento è destinato a limitare o escludere qualsiasi responsabilità per frode. Le Parti convengono che, fatte salve le modifiche specificatamente indicate nel presente Emendamento, tutti i termini e le condizioni del Contratto saranno rimanere in pieno vigore ed effetto.

3. ENTIRE AGREEMENT

The Parties agree that this Amendment n.2 to the Contract will be valid from the date of the last signature of the same.

Where the Parties have already carried out activities governed by this Amendment 2 to the Contract and derived from the substantial amendment SM-3, such activities carried out in the meantime shall be considered regulated by the provisions contained in this Amendment 2 to the Contract starting from 03 June 2025, date of uploading on the EU Portal of the AIFA national authorization provision, which includes the opinion issued by the Territorial Ethics Committee Lombardia 4.

This Amendment, together with the Agreement, constitutes the entire agreement between the Parties with respect to the subject matter of the Agreement. The Agreement, together with this Amendment, supersedes all prior agreements, whether written or oral, with respect to the subject matter of the Agreement, as amended. Each Party confirms that it is not relying on any representations, warranties or covenants of the other Party except as specifically set out in the Agreement as amended. Nothing in this Amendment is intended to limit or exclude any liability for fraud. The Parties hereby agree that subject to the modifications specifically stated in this Amendment, all terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect.

| | |
|--|---|
| Le Parti si danno reciprocamente atto che il presente Contratto, redatto sulla base dei contenuti minimi individuati ai sensi dell'art. 2 comma 6 della legge 11 gennaio 2018, n.3, è da considerarsi conosciuto ed accettato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342 del Codice Civile. | The Parties mutually acknowledge that all parts of the Agreement, drafted on the basis of the minimum contents identified pursuant to art. 2 paragraph 6 of the law of 11 January 2018, n.3, is to be considered known and accepted in its entirety and, therefore, the provisions of Article 1341 e 1342 of the Italian Civil Code do not apply. |
| Per La Società | For the Company |
| Il Consigliere | The Supervisor |
| Dott.ssa Cinzia Dorigo | Dr Cinzia Dorigo |
| Firma/Signature _____ | |
| Per la Società | For the Company |
| Il Procuratore | The Attorney-in-Fact |
| Dott. Paolo Droghini | Dr Paolo Droghini |
| Firma/Signature _____ | |
| Per l'Ente | For the Institution |
| La Direttrice Generale | The Chief Executive |
| Dott.ssa Maria Grazia Furnari | Dr Maria Grazia Furnari |
| Firma /Signature _____ | |