

REGIONE SICILIA
Azienda Ospedaliera
di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione
"GARIBALDI"
Catania

04 LUG. 2023

DELIBERAZIONE N. 759 del _____

Oggetto: Autorizzazione dell'Emendamento n. 1 relativo al contratto di conduzione della Sperimentazione di fase 3b/4, in doppio cieco, randomizzata, internazionale ad assegnazione parallela, multicentrica in pazienti con oftalmopatia tiroidea volta a valutare la sicurezza e la tollerabilità di somministrazioni di teprotumumab dalla diversa durata - Codice protocollo: HZNP-TEP-402
Sperimentatore principale Dott. Rosario Le Moli (Dirigente Medico U.O.C. Endocrinologia P.O. Garibaldi Nesima).

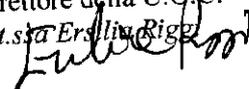
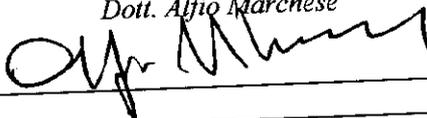
Proposta n° 108 del 03/07/2023

STRUTTURA PROPONENTE
U.O.C. Affari Generali

L'istruttore

Il Responsabile del Procedimento
Dott. Alfio Marchese

Il Direttore della U.O.C.
Dott.ssa Ersilia Rizzo



Registrazione Contabile

Budget Anno _____ Conto _____ Importo _____ Aut. _____

Budget Anno _____ Conto _____ Importo _____ Aut. _____

NULLA OSTA, in quanto conforme alle norme di contabilità

Il Dirigente Responsabile
Settore Economico Finanziario e Patrimoniale
(dott. Giovanni Luca Roccella)

Nei locali della sede legale dell'Azienda, Piazza S. Maria di Gesù n. 5, Catania,

il **Commissario Straordinario**, dott. Fabrizio De Nicola,

nominato con D.A. n. 53 del 29.12.2022 (rettificato con D.A. n. 01/2023) e prorogato con D.A. 28/2023,
con l'assistenza del Segretario, Dott.ssa Maria Antonietta Li Calzi ha adottato la seguente deliberazione

Il Direttore dell'U.O.C. Affari Generali

Premesso che, con delibera n. 1269 del 10.10.2022 è stata autorizzata la conduzione della sperimentazione clinica “di fase 3b/4, in doppio cieco, randomizzata, internazionale ad assegnazione parallela, multicentrica in pazienti con oftalmopatia tiroidea volta a valutare la sicurezza e la tollerabilità di somministrazioni di teprotumumab dalla diversa durata” Codice protocollo: HZNP-TEP-402 ed è stato individuato quale Sperimentatore principale Dott. Rosario Le Moli (Dirigente Medico U.O.C. Endocrinologia P.O. Garibaldi Nesima), proposta dalla Horizon Therapeutics USA, Inc., assistita dalla CRO PPD Investigator Services LLC;

Che, con verbale n. 97/2022/CECT2 del 13.12.2022 il Comitato Etico Catania 2 ha espresso parere favorevole all'emendamento 1 del contratto di convenzione per la sperimentazione clinica protocollo HZNP-TEP-402;

Che, con nota email del 27.04.2023, assunta al prot. gen. n. 7666 del 27.04.2023, la PPD ha trasmesso l'emendamento al contratto, sottoscritto digitalmente;

Che, con successiva email del 15.05.2023, prot. gen. n. 8960 del 17.05.2023, la PPD ha trasmesso il verbale del Comitato Etico Catania2”;

Ritenuto, di prendere atto del verbale n. 97/2022/CECT2 del 13.12.2022, con il quale il Comitato Etico Catania 2 ha espresso parere favorevole all'emendamento 1 al contratto relativo alla sperimentazione clinica protocollo HZNP-TEP-402;

Ritenuto di sottoscrivere digitalmente la bozza dell'emendamento 1 al contratto per la sperimentazione protocollo HZNP-TEP-402, già sottoscritto digitalmente dal promotore;

Ritenuto di trasmettere copia del presente atto alla PPD Investigator Services LLC, al Direttore della U.O.C. di Endocrinologia Prof. Antonino Belfiore, allo Sperimentatore principale Dott. Rosario Le Moli, al Settore Economico Finanziario, all'U.O. di Farmacia del P.O. Garibaldi Nesima e al Presidente del Comitato Etico Catania2;

Ritenuto di munire la presente della clausola immediata esecutività, rilevata l'urgenza di provvedere, al fine della prosecuzione dei lavori scientifici previsti per lo studio;

Attestata la legittimità formale e sostanziale dell'odierna proposta e la sua conformità alla normativa disciplinante la materia trattata, ivi compreso il rispetto della disciplina di cui alla L. 190/2012,

PROPONE

Per le motivazioni descritte in narrativa, che qui si intendono integralmente riportate e trascritte:

Prendere atto del verbale n. 97/2022/CECT2 del 13.12.2022, con il quale il Comitato Etico Catania 2 ha espresso parere favorevole all'emendamento 1 al contratto relativo alla sperimentazione clinica protocollo HZNP-TEP-402.

Sottoscrivere digitalmente la bozza dell'emendamento 1 al contratto per la sperimentazione protocollo HZNP-TEP-402, già sottoscritto digitalmente dal promotore.

Trasmettere copia del presente atto alla PPD Investigator Services LLC, al Direttore della U.O.C. di Endocrinologia Prof. Antonino Belfiore, allo Sperimentatore principale Dott. Rosario Le Moli, al Settore

Economico Finanziario, all'U.O. di Farmacia del P.O. Garibaldi Nesima e al Presidente del Comitato Etico Catania2.

Munire la presente della clausola immediata esecutività, rilevata l'urgenza di provvedere, al fine della prosecuzione dei lavori scientifici previsti per lo studio.

Allegato: Parte integrante ed essenziale: emendamento n. 1 alla convenzione per lo studio protocollo HZNP-TEP-402.

Il Responsabile del Settore Affari Generali
Dott.ssa Ersilia Riggi



IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

Preso atto della proposta di deliberazione, che qui si intende riportata e trascritta, quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

Preso Atto della attestazione di legittimità e di conformità alla normativa disciplinante la materia espressa dal dirigente che propone la presente deliberazione;

Sentito il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario aziendale

DELIBERA

di approvare la superiore proposta per come formulata dal Dirigente Responsabile della struttura proponente e, pertanto, di

Prendere atto del verbale n. 97/2022/CECT2 del 13.12.2022, con il quale il Comitato Etico Catania 2 ha espresso parere favorevole all'emendamento 1 al contratto relativo alla sperimentazione clinica protocollo HZNP-TEP-402.

Sottoscrivere digitalmente la bozza dell'emendamento 1 al contratto per la sperimentazione protocollo HZNP-TEP-402, già sottoscritto digitalmente dal promotore.

Trasmettere copia del presente atto alla PPD Investigator Services LLC, al Direttore della U.O.C. di Endocrinologia Prof. Antonino Belfiore, allo Sperimentatore principale Dott. Rosario Le Moli, al Settore Economico Finanziario, all'U.O. di Farmacia del P.O. Garibaldi Nesima e al Presidente del Comitato Etico Catania2.

Munire la presente della clausola immediata esecutività, rilevata l'urgenza di provvedere, al fine della prosecuzione dei lavori scientifici previsti per lo studio.

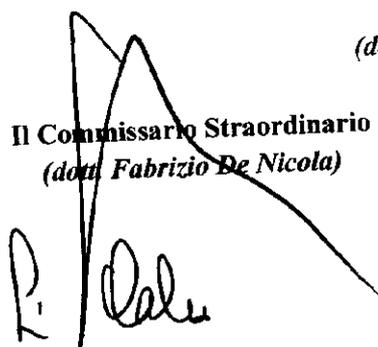
Il Direttore Amministrativo
(dott. Giovanni Annino)



Il Segretario

Dott.ssa Maria Antonietta Li Calci
Mane Antonietta

Il Commissario Straordinario
(dott. Fabrizio De Nicola)



Il Direttore Sanitario
(dott. Giuseppe Giammanco)



Copia della presente deliberazione è stata pubblicata all'Albo dell'Azienda il giorno

_____ e ritirata il giorno _____

L'addetto alla pubblicazione

Si attesta che la presente deliberazione è stata pubblicata all'Albo della Azienda dal _____ al

_____ - ai sensi dell'art. 65 L. R. n. 25/93, così come sostituito dall'art. 53 L.R. n. 30/93 - e

contro la stessa non è stata prodotta opposizione.

Catania _____

Il Direttore Amministrativo

Inviata all'Assessorato Regionale della Salute il _____ Prot. n. _____

Notificata al Collegio Sindacale il _____ Prot. n. _____

La presente deliberazione è esecutiva:

immediatamente

perché sono decorsi 10 giorni dalla data di pubblicazione

a seguito del controllo preventivo effettuato dall'Assessorato Regionale per la Sanità:

a. nota di approvazione prot. n. _____ del _____

b. per decorrenza del termine

IL FUNZIONARIO RESPONSABILE

EMENDAMENTO 01 AL CONTRATTO DI RICERCA CLINICA

QUESTO EMENDAMENTO 01 ("Emendamento 01") entra in vigore nel giorno della data di ultima firma ("Data di entrata in vigore") tra **Horizon Therapeutics USA, Inc.**, con sede in 1 Horizon Way, Deerfield, Illinois 60015 Stati Uniti ("Promotore"), e **Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Garibaldi** (di seguito "Ente") con sede in Piazza Santa Maria di Gesù, 5 - 95123 Catania, C.F./P.I. 04721270876 nella persona del Direttore Generale dott. Fabrizio De Nicola;

qui di seguito definite individualmente/collettivamente la "Parte"/le "Parti";

PREMESSO che le Parti hanno stipulato un **CONTRATTO DI RICERCA CLINICA** in vigore in data 12 Ottobre 2022 a sostegno della Sperimentazione clinica del Promotore HZNP-TEP-402 intitolata "Sperimentazione di fase 3b/4, in doppio cieco, randomizzata, internazionale, ad assegnazione parallela, multicentrica in pazienti con oftalmopatia tiroidea volta a valutare la sicurezza e la tollerabilità di somministrazioni di teprotumumab dalla diversa durata" ("Contratto"); e

PREMESSO che le Parti desiderano ora modificare il Contratto;

TUTTO CIÒ PREMESSO, per maggiore chiarezza e con l'intenzione di essere legalmente vincolati, le Parti accettano quanto segue:

1. A causa dell'Emendamento 4 del protocollo, datato 2 agosto 2022, l'Allegato A del Contratto viene eliminato nella sua interezza e sostituito con l'Allegato A fornito in allegato al presente documento e incorporato per riferimento. I pagamenti ai sensi del presente Emendamento 4 del protocollo sono effettivi previa approvazione del

AMENDMENT 01 TO THE CLINICAL INVESTIGATION AGREEMENT

THIS AMENDMENT 01 ("Amendment 01") is entered into effective on the day of the last signature ("Effective Date") by and between **Horizon Therapeutics USA, Inc.**, with a place of business at 1 Horizon Way, Deerfield, Illinois 60015 United States, ("Sponsor"), and **Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Garibaldi** (hereinafter "Institution") with registered office at Piazza Santa Maria di Gesù, 5 - 95123 Catania, Tax code/VAT reg. no. 04721270876, in the person of its General Manager Fabrizio De Nicola; hereinafter individually/collectively defined as the "Party"/the "Parties";

WHEREAS, Parties have entered into a **CLINICAL INVESTIGATION AGREEMENT** effective October 12, 2022 in support of Sponsor's clinical trial HZNP-TEP-402 entitled "A Phase 3b/4, Double-masked, Randomized, International, Parallel-assignment, Multicenter Trial in Patients with Thyroid Eye Disease to Evaluate the Safety and Tolerability of Different Dosing Durations of Teprotumumab" ("Agreement"); and

WHEREAS, Parties now desire to amend the Agreement;

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, and intending to be legally bound, Parties hereby agree as follows:

1. Due to Protocol Amendment 4, dated the 2 Day of August, 2022, Annex A of the Agreement is hereby deleted in its entirety and replaced with Annex A attached hereto and incorporated by reference herein. **Payments under this Protocol Amendment 4 shall be effective upon Ethics Committee approval, December 13, 2022 ("Budget Effective Date").** Revised

Comitato etico, in data 13 Dicembre 2022 ("Data di entrata in vigore del Budget"). I costi rivisti sono applicabili solo ai test/procedure effettivi eseguiti dopo la Data di entrata in vigore del Budget. Le Parti convengono inoltre che tutti i servizi prestati ai sensi del Contratto prima della Data di entrata in vigore del Budget e tutti i pagamenti relativi alle visite e alle procedure effettuate ai sensi del precedente Emendamento del protocollo seguiranno il precedente Allegato.

2. Alla stipula, il presente Emendamento 01 diverrà parte del Contratto e sarà incorporato al suo interno per riferimento.
 3. Tutti i termini in maiuscolo utilizzati, ma qui non altrimenti definiti, avranno i significati ad essi attribuiti nel Contratto.
 4. Tutti gli altri termini e condizioni del Contratto rimarranno invariati e in pieno vigore ed efficacia per tutta la sua durata. In caso di eventuali conflitti tra i termini del Contratto e il presente Emendamento 01, prevarranno i termini del presente Emendamento 01.
 5. Il presente Emendamento 01 può essere redatto in copie, ognuna delle quali sarà considerata originale e tutte insieme costituiranno uno stesso strumento. Ciascuna Parte può eseguire il presente Emendamento 01 mediante firma elettronica (qualunque sia la forma assunta dalla firma elettronica) o in formato di documento portatile (o altro formato di file) inviato per via elettronica. Le firme dei firmatari autorizzati delle Parti compilate con firma elettronica o inviate per via elettronica in formato di documento portatile hanno lo stesso potere ed effetto delle firme manuali, sono valide e vincolanti e, al momento della consegna, costituiscono la debita esecuzione del presente Emendamento 01.
2. Upon execution, this Amendment 01 shall be made a part of the Agreement and shall be incorporated by reference therein.
 3. All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to them in the Agreement.
 4. All other Agreement terms and conditions shall remain unchanged and in full force and effect during the term thereof. In the event of any conflict between the terms of the Agreement and this Amendment 01, the terms of this Amendment 01 shall govern and control.
 5. This Amendment 01 may be executed in counterparts, each of which shall be deemed an original and all of which together shall constitute one and the same instrument. Each Party may execute this Amendment 01 by electronic signature (whatever form the electronic signature takes) or in Portable Document Format (or other file format) sent by electronic means. Signatures of authorized signatories of the parties completed by electronic signature or sent by electronic means in Portable Document Format shall have the same force and effect as manual signatures, shall be valid and binding, and, upon delivery, shall constitute due execution of this Amendment 01.

costs are only applicable to actual tests/procedures performed after the Budget Effective Date. The Parties further agree that all services performed under the Agreement prior to the Budget Effective Date and all payments relating to visits and procedures performed under the prior Protocol Amendment shall follow the former Annex.

Il presente Emendamento 01 viene sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 24 del D. Lgs. 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della Legge n. 241/1990, come

This Amendment 01 is being executed with digital signature pursuant to Art. 24 of Legislative Decree 82/2005, pursuant to Art. 15, paragraph 2 bis of Law No. 241/1990, as added by Art. 6, Decree-Law

aggiunto dall'art. 6, D.L. 18/10/2012, n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Emendamento 01, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.

L'imposta di bollo è a carico del Promotore assolta tramite le marche da bollo: 01202000451126; 01202000451115; 01202000451104; 01202000451092; 01202000451081; 01202000451070 del 10 Marzo 2023. Le spese di registrazione sono a carico della Parte richiedente.

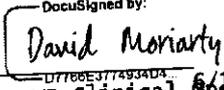
IN FEDE DI CHE, firmando di seguito le Parti del presente Emendamento 01 dichiarano che il loro accordo è in vigore alla data stabilita all'inizio del presente Emendamento 01.

no. 179 of 18/10/2012, converted into Law no. 22 of 17/12/2012. The taxes and fees inherent to and consequent to the execution of this Amendment 01, including the stamp duty on the original electronic document under Art. 2 of the Table in Exhibit A – Tariff part I of Presidential Decree No. 642/1972, and registration tax must be paid in accordance with applicable law.

The stamp duties are paid by the Sponsor with the stamps: 01202000451126; 01202000451115; 01202000451104; 01202000451092; 01202000451081; 01202000451070 of 10 March 2023. The registration fees are borne by the requesting Party.

IN WITNESS WHEREOF, the parties to this Amendment 01 indicate their agreement effective as of the date set forth at the beginning of this Amendment 01 by signing below.

Per il Promotore / For the Sponsor
David Moriarty
Dott. / Dr.

Firma / Signature 
DocuSigned by:
07700E3774934DA
VP Clinical Operations 6/13/2023

Per l'Ente / For the Institution

Il Direttore Generale/The General Manager
Dott. / Dr. Fabrizio De Nicola

Firma / Signature _____



ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO AL CONTRATTO DI RICERCA CLINICA	EXHIBIT A – BUDGET ATTACHED TO THE CLINICAL INVESTIGATION AGREEMENT
Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato alla convenzione economica.	The following are schematic indications on the information to be included in the Budget attached to the financial agreement.
A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione	A1. Trial Reference Details
<ul style="list-style-type: none"> - Titolo Protocollo: "Sperimentazione di fase 3b/4, in doppio cieco, randomizzata, internazionale, ad assegnazione parallela, multicentrica in pazienti con oftalmopatia tiroidea volta a valutare la sicurezza e la tollerabilità di somministrazioni di teprotumumab dalla diversa durata" 	<ul style="list-style-type: none"> - Protocol Title: "A Phase 3b/4, Double-masked, Randomized, International, Parallel-assignment, Multicenter Trial in Patients with Thyroid Eye Disease to Evaluate the Safety and Tolerability of Different Dosing Durations of Teprotumumab"
<ul style="list-style-type: none"> - Numero Eudract: 2020-005999-36 	<ul style="list-style-type: none"> - EudraCT Number: 2020-005999-36
<ul style="list-style-type: none"> - Fase dello studio: III b4 	<ul style="list-style-type: none"> - Study Phase: III b4
<ul style="list-style-type: none"> - Codice Protocollo, Versione e data: HZNP-TEP-402 Versione n. 3.1 del 26 Ottobre 2021 Amendment 2 	<ul style="list-style-type: none"> - Protocol Code, Version and Date: HZNP-TEP-402 Version n. 3.1 of 26 October 2021 Amendment 2
<ul style="list-style-type: none"> - Promotore: Horizon Therapeutics USA, Inc. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sponsor: Horizon Therapeutics USA, Inc.
<ul style="list-style-type: none"> - CRO: PPD Investigator Services LLC 	<ul style="list-style-type: none"> - CRO: PPD Investigator Services LLC
<ul style="list-style-type: none"> - Sperimentatore Principale Dott. Rosario Le Moli 	<ul style="list-style-type: none"> - Principal Investigator Dr. Rosario Le Moli
<ul style="list-style-type: none"> - Numero di pazienti previsti: L'arruolamento è competitivo, sono previsti circa 10 pazienti al arruolati al centro. 	<ul style="list-style-type: none"> - Number of patients expected: the enrolment is competitive, are predicted approximately 10 patients at site.
<ul style="list-style-type: none"> - Durata della Sperimentazione: fino ad Agosto 2025 circa 	<ul style="list-style-type: none"> - Duration of the Trial: approximately until August 2025.
A2. Oneri e Compensi	A2. Costs and Payments
<ul style="list-style-type: none"> - Compenso per il Centro partecipante a paziente completato (Compenso a paziente arruolato – overhead Azienda le - tutti i costi sostenuti dall'Azienda per la sperimentazione): 	<ul style="list-style-type: none"> - Payment per Trial Center for each completed patient (Payment for enrolled patient - company overheads - all the costs incurred by the Hospital for the trial):

<p>€ 12.793 per Coorte 1 & 2 con secondo corso € 9.279 per Coorte 1 & 2 no secondo corso € 14.602 per Coorte 3 Rispondenti € 12.793 per Coorte 3 non-Rispondenti</p>	<p>€ 12.793 for Cohort 1 & 2 with second course € 9.279 for Cohort 1 & 2 no second course € 14.602 for Cohort 3 Responders € 12.793 for Cohort 3 non-Responders</p>
<p>A 3. Copertura assicurativa:</p> <p>- indicare gli estremi: Compagnia: Chubb European Group SE N. Polizza: ITLSCQ82591 Decorrenza: dal 1 Dicembre 2021 al 18 agosto 2025 Massimale per protocollo: 7.500.000 € Massimale per Persona: 1.000.000 €</p>	<p>A 3. Insurance Coverage:</p> <p>- indicate the details: Company: Chubb European Group SE N. Policy: ITLSCQ82591 Effective date: from December 1, 2021 to August 18, 2025 Max per protocol: 7.500.000 € Max per Person: 1.000.000 €</p>

TERMINI DI PAGAMENTO	PAYMENT TERMS
<p>1. Condizioni generali. L'Ente (di seguito anche "Il Beneficiario") sarà compensato dal Promotore tramite la CRO come indicato nell'Allegato A – Budget allegato al Contratto finanziario per Soggetti Idonei. Per ogni pagamento erogabile ai sensi del presente Contratto, al Beneficiario verrà pagato dalla CRO l'importo totale guadagnato con ciascun pagamento (ossia, senza trattenute o suddivisioni dei fondi). Tale importo costituisce il compenso completo per i servizi che saranno completati dall'Ente e dallo Sperimentatore principale, inclusivo di tutto il lavoro e tutte le cure come specificato nel Protocollo per la Sperimentazione, insieme a tutte le spese generali e per servizi amministrativi. Non sarà disponibile alcun compenso per i soggetti della Sperimentazione arruolati nella Sperimentazione in violazione del Protocollo. L'Ente non addebiterà costi a, e si assicurerà che lo Sperimentatore principale non addebiti costi a, né richieda un pagamento o accetti un pagamento da, né faccia in modo che venga presentata una richiesta di rimborso ad alcun Soggetto idoneo, la sua assicurazione o qualsiasi terzo pagante, tra cui Medicare o Medicaid, per qualsiasi procedura della Sperimentazione, nella misura in cui tale procedura</p>	<p>1. General Terms. Institution (hereinafter defined also "Payee") will be compensated by Sponsor through CRO as outlined on Exhibit A Budget Attached to the Financial Agreement for Qualified Subjects. For each payment that may be payable under the terms of this Agreement, Payee will be paid by CRO the total amount earned with each payment (i.e., no hold-back of funds or splits). This amount constitutes the full compensation for the services to be completed by the Institution and Principal Investigator, including all work and care specified in the Protocol for the Trial, along with all overhead and administrative services. No compensation will be available for Trial subjects enrolled in the Trial in violation of the Protocol. The Institution will not charge and will ensure the Principal Investigator will not charge, request payment or accept payment from, or cause a request for reimbursement to be made to, any Qualified Subject, their insurer or any third-party payer, including Medicare or Medicaid, for any Trial procedure, to the extent they have been paid or reimbursed by CRO for such Trial procedure. In addition, Institution will not include and will ensure the Principal Investigator will not include the cost of any Trial procedure in any report to a</p>

<p>della Sperimentazione sia stati pagata o rimborsata dalla CRO. Inoltre, l'Ente non includerà e si assicurerà che lo Sperimentatore principale non includa il costo di qualsiasi procedura della Sperimentazione in alcuna relazione a un terzo pagante, tra cui Medicaid o Medicare, nella misura in cui tale procedura della Sperimentazione sia stata pagata o rimborsata dalla CRO.</p>	<p>third-party payer, including Medicaid or Medicare to the extent such Trial procedure has been paid or reimbursed by CRO.</p>
<p>2. Arruolamento: l'Ente prende atto che il presente è uno studio ideato per valutare un determinato numero di soggetti. L'Ente sarà tenuto ad applicare la massima diligenza in relazione all'arruolamento previsto dal Contratto. Una volta che l'arruolamento avrà raggiunto il numero di soggetti necessari per l'intero studio multicentrico, l'Ente ne sarà informato.</p>	<p>2. Enrollment: Institution acknowledges that this is a study designed to evaluate a set number of subjects. Institution is expected to apply best efforts for enrollment as provided for under the Agreement. When enrollment of the target number of subjects for the entire multi-center study is complete, Institution will be notified.</p>
<p>3. Pagamento iniziale. Un pagamento iniziale non rimborsabile (per i costi amministrativi di avvio) per l'importo indicato nell'Allegato A – Budget allegato al Contratto finanziario sarà corrisposto dalla CRO dopo che la CRO avrà ricevuto un Contratto debitamente sottoscritto e dopo il ricevimento di una fattura corretta e dettagliata. Il pagamento sarà attivato attraverso il sistema di pagamento della CRO e sarà effettuato entro quarantacinque (45) giorni dall'approvazione della fattura nel sistema.</p>	<p>3. Initial Payment: A nonrefundable initial payment (for administrative start-up costs) in the amount shown on Exhibit A – Budget Attached to the Financial Agreement will be paid by CRO after the CRO receives a fully executed Agreement and receipt of correct and itemized invoice. Payment will be triggered through CRO's payment system and payment will be made within forty-five (45) days of approval of the invoice in the system.</p>
<p>4. Pagamenti delle visite dei soggetti. I pagamenti per ciascun Soggetto idoneo saranno effettuati dalla CRO sulla base dei dati delle CRF inseriti nel sistema di acquisizione elettronica dei dati ("EDC") dall'Ente e secondo gli importi indicati nell'Allegato A - Budget A. L'inserimento dei dati delle CRF dovrà essere completato entro tre (3) giorni lavorativi da ogni visita di ciascun Soggetto idoneo. L'inserimento dei dati comporta la generazione di costi nel sistema di pagamento. La CRO esaminerà tali costi almeno ogni settimana e approverà tutti i costi validi. Il pagamento sarà effettuato su base Semestrale in EURO. I compensi per soggetto per i soggetti che non superano lo screening e che sono ritenuti non idonei ai sensi del Protocollo saranno pagati entro sessanta (60) giorni dal ricevimento di una fattura per la parte pertinente del compenso</p>	<p>4. Subject Visit Payments. Payments for each Qualified Subject will be made by CRO based on CRF data entered in electronic data capture ("EDC") by Institution and according to the amounts shown on Exhibit A - Budget A CRF entry is expected to be complete within three (3) business days of each visit of each Qualified Subject. Data entry triggers costs to be generated in the payments system. CRO will review these costs at least weekly and approve all valid costs. Payment will be made on a Semi Annual basis in EURO. Per-subject fees for subjects who fail the screening and are deemed ineligible according to the Protocol will be paid within sixty (60) days of receipt of an invoice for the applicable portion of the Trial fee for one (1) Screen Failures (as defined below) for every four (4) subjects who are</p>

<p>della Sperimentazione per un (1) mancato superamento dello screening (come definito di seguito) per ogni quattro (4) soggetti randomizzati e da corrispondere per procedura eseguita. Ai fini del presente Contratto, per mancato superamento dello screening si intende qualsiasi soggetto che inizialmente sembra soddisfare i criteri per il pre-screening, firma il modulo di consenso informato, completa la visita di pre-screening e/o di screening, ma non viene randomizzato nello Studio.</p>	<p>randomized and to be paid by procedure performed. For purposes of this Agreement, a Screen Failure shall mean any subject, who initially appears to meet the criteria for pre-screening, signs the informed consent form, completes the pre-screening and/or screening visit but does not randomize into the Study.</p>
<p>5. Pagamenti per trattamenti aggiuntivi e costi aggiuntivi correlati alla sperimentazione che richiedono una fattura. Il Beneficiario sarà pagato dalla CRO per i costi aggiuntivi pre-approvati dal Promotore e dalla CRO, come stabilito nell'Allegato A – Budget allegato al Contratto Finanziario. Per richiedere il pagamento di tali costi, il Beneficiario invierà una fattura dettagliata alla CRO con la documentazione e le ricevute, se del caso. Il pagamento sarà attivato attraverso il sistema di pagamento della CRO e sarà effettuato entro quarantacinque (45) giorni dall'approvazione nel sistema.</p>	<p>5. Additional Treatment and Additional Trial-Related Costs Payments Requiring an Invoice. Payee will be paid by CRO for additional costs that are pre-approved by Sponsor and CRO, as set forth in Exhibit A – Budget Attached to the Financial Agreement. To request payment for such costs, Payee will remit an itemized invoice to CRO with documentation and receipts, if applicable. Payment will be triggered through CRO's payment system and payment will be made within forty-five (45) days of approval in the system.</p>
<p>6. Conservazione e archiviazione dei documenti: un importo una tantum per la conservazione e l'archiviazione dei documenti pari alla tariffa stabilita nell'Allegato A, comprensivo delle spese generali, sarà pagato all'Ente ai fini della conformità al presente Contratto. L'Ente riceverà la tariffa a seguito del perfezionamento del presente Contratto.</p>	<p>6. Record Storage and Archiving: A one-time record storage and archiving fee of the rate set forth in Exhibit A inclusive of overhead will be paid to the Institution for purposes of compliance with this Agreement. Institution will be paid this fee upon execution of this Agreement.</p>
<p>7. Spese di allestimento della farmacia: un importo una tantum non rimborsabile pari alla tariffa indicata nel Budget per le attività di allestimento della farmacia sarà pagabile all'Ente dopo la conferma dell'approvazione da parte del Comitato Etico e dopo il completo perfezionamento del Contratto.</p>	<p>7. Pharmacy Start-up Fee: A one-time non-refundable payment of the rate set forth in the budget for pharmacy start-up activities will be payable to the Institution upon confirmation of EC approval, full execution of the Agreement.</p>
<p>8. Pagamento finale. Al termine della Sperimentazione, tutte le CRF e i documenti correlati alla Sperimentazione saranno prontamente resi disponibili al Promotore e alla</p>	<p>8. Final Payment. At the conclusion of the Trial, all CRFs and Trial-related documents will be promptly made available for Sponsor's and CRO's review. The final payment will be paid by CRO once all of the following have occurred: all CRFs have been</p>

<p>CRO affinché li possano esaminare. Il pagamento finale sarà corrisposto dalla CRO una volta che si saranno verificate tutte le seguenti condizioni: tutte le CRF sono state completate e ricevute; le richieste di chiarimenti relative ai dati sono state soddisfatte; tutto il Farmaco della sperimentazione inutilizzato è stato restituito; e tutte le questioni relative alla chiusura dello studio sono state risolte e le procedure completate. Tutte le richieste di chiarimenti dovranno essere risolte entro dieci (10) giorni lavorativi dal ricevimento da parte dell'Ente e/o dello Sperimentatore principale in qualsiasi momento durante la Sperimentazione. La CRO effettuerà la riconciliazione finale di tutti i pagamenti effettuati fino a quella data rispetto all'importo totale dovuto e corrisponderà tempestivamente al Beneficiario gli importi rimanenti non pagati, se del caso. Il Beneficiario rimborserà tempestivamente alla CRO qualsiasi importo pagato in eccesso entro sessanta (60) giorni di calendario dalla notifica da parte della CRO. Il Beneficiario avrà sessanta (60) giorni di calendario dopo la data della visita di fine studio presso il centro per contestare eventuali discrepanze nei pagamenti o pagamenti mancanti.</p>	<p>completed and received; data queries have been satisfied; all unused Trial Drug is returned; and all close-out issues are resolved and procedures completed. All queries must be resolved within ten (10) business days of receipt by Institution and/or Principal Investigator any time during the Trial. CRO will perform final reconciliation of all payments made to date against total amount due and will promptly pay Payee amounts remaining unpaid, if any. Payee will promptly reimburse CRO any overpaid amounts within sixty (60) calendar days of notification by CRO. Payee will have sixty (60) calendar days after the date of the site close-out visit to dispute any payment discrepancies or missing payments.</p>
<p>9. Tasse. Il Beneficiario prende atto e conviene di essere l'unico responsabile del pagamento di tutti i contributi e tutte le tasse imposti da qualsiasi autorità applicabile e relativi a o misurati in base al compenso pagato al Beneficiario ai sensi del presente Contratto. La CRO non sarà responsabile delle trattenute o del pagamento di tali contributi o imposte richiesti. Il Beneficiario accetta la piena responsabilità di riferire tutti i pagamenti ricevuti ai sensi del presente Contratto alle autorità fiscali competenti, come richiesto dalla legge applicabile.</p>	<p>9. Taxes. Payee acknowledges and agrees that it is solely responsible for the payment of any and all contributions and taxes imposed by any applicable authority with respect to, or measured by, compensation paid to Payee under this Agreement. CRO will not be responsible for the withholding or payment of any such required contributions or taxes. Payee accepts full responsibility for reporting all payments received, under this Agreement, to the relevant taxation authorities as required by applicable law.</p>
<p>10. Procedure necessarie. Il Beneficiario sarà rimborsato dalla CRO per le visite e le procedure necessarie valide non incluse nell'Allegato A – Budget allegato al Contratto Finanziario. Il</p>	<p>10. Necessary Procedures. Payee will be reimbursed by CRO for valid necessary visits and procedures not covered under Exhibit A – Budget Attached to the Financial Agreement. Payment for</p>

<p>pagamento per qualsiasi procedura necessaria dovuta alla sicurezza dei soggetti sarà rimborsato al costo unitario concordato nell'Allegato A –Budget allegato al Contratto, se specificato, o se non è specificato tale costo unitario nell'Allegato A – Budget allegato al Contratto finanziario, il Beneficiario sarà compensato dalla CRO in base ai costi effettivi sostenuti dall'Ente; tale pagamento richiederà una fattura separata con documentazione che evidenzi la necessità medica della procedura. Ove possibile, si provvederà ad ottenere il previo consenso per iscritto dal Promotore, a meno che ciò non comprometta l'integrità della Sperimentazione o influisca sulla sicurezza dei soggetti della Sperimentazione, nel qual caso il Promotore sarà informato non appena possibile a fatto compiuto.</p>	<p>any necessary procedure due to subject safety will be reimbursed at the agreed upon unit cost in Exhibit A – Budget Attached to the Agreement, if available, or if there is no such unit cost in Exhibit A – Budget Attached to the Financial Agreement Payee will be compensated by CRO based on actual costs incurred by Institution and will require a separate invoice with documentation evidencing the medical necessity of the procedure. Where practicable, Sponsor's prior written consent will be obtained, unless it will compromise the integrity of the Trial or affect Trial subject safety, in which case Sponsor will be notified as soon as practicable after the fact.</p>
<p>11. Beneficiario. I pagamenti saranno effettuati al seguente beneficiario ("Beneficiario") e indirizzo:</p>	<p>11. Payee. The payments will be made to the following payee ("Payee") and address:</p>
<p>Nome del beneficiario: ARNAS GARIBALDI CATANIA</p>	<p>Payee Name: ARNAS GARIBALDI CATANIA</p>
<p>Alla cortese attenzione di: Francesca Noto</p>	<p>Attention: Francesca Noto</p>
<p>Codice fiscale del beneficiario: 04721270876</p>	<p>Payee Tax Identification Number: 04721270876</p>
<p>Indirizzo e-mail per le informazioni sul bonifico: f.noto@ao-garibaldi.ct.it</p>	<p>Email address for remittance information: f.noto@ao-garibaldi.ct.it</p>
<p><u>Dettagli del conto bancario del beneficiario:</u></p>	<p><u>Payee Bank Account Details:</u></p>
<p>Nome dell'Ente bancario: Banca Nazionale del Lavoro</p>	<p>Bank Name: Banca Nazionale del Lavoro</p>
<p>IBAN: IT60C01005 16900 000000218900</p>	<p>IBAN: IT60C01005 16900 000000218900</p>
<p>Il codice fiscale del Beneficiario è richiesto prima che possa essere erogato qualsiasi pagamento ai sensi del presente Contratto. Gli aggiornamenti all'indirizzo del Beneficiario e alle informazioni bancarie potranno essere presentati per iscritto alla CRO, ma non sarà richiesto alcun emendamento al presente Contratto.</p>	<p>The Payee's tax identification number is required before any payments can be made under this Agreement. Updates to Payee address and banking information may be submitted in writing to CRO but no amendment to this Agreement will be required.</p>
<p>I documenti di pagamento devono includere il nome dello Sperimentatore principale, il numero di Protocollo e il numero della fattura dell'Ente (se</p>	<p>Payment documents must include the Principal Investigator's name, Protocol number, and Institution's invoice number (if provided).</p>

fornito).	
12. Fatture e richieste di chiarimento in merito ai pagamenti: le fatture per i pagamenti attivati dall'inserimento dei dati delle CRF saranno generate nell'applicazione per i Pagamenti della CRO. Altre fatture (come specificato nell'Allegato A) devono essere:	12. Invoices and payment Related Queries: Invoices for payments triggered by CRF data entered will be generated in CRO's Payments application. Other invoices (as specified in Exhibit A) must be:
Intestate a:	addressed to:
Horizon Therapeutics USA, Inc.	Horizon Therapeutics USA, Inc.
1 Horizon Way	1 Horizon Way
Deerfield, Illinois 60015	Deerfield, Illinois 60015
USA	USA
inviare per il pagamento a:	sent for payment to:
PPD Investigator Services LLC	PPD Investigator Services LLC
tramite e-mail a: InvestigatorPayments@ppd.com ,	by email at: InvestigatorPayments@ppd.com ,
o a mezzo posta a:	or via mail at:
929 North Front Street	929 North Front Street
Wilmington, NC 28401, USA.	Wilmington, NC 28401, USA.
13. Richieste di chiarimento in merito ai pagamenti. Tutte le richieste di chiarimento relative ai pagamenti possono essere indirizzate a: InvestigatorPayments@ppd.com .	13. Payment Related Queries. All payment related queries may be directed to: InvestigatorPayments@ppd.com .
Fatture: tutte le fatture per i pagamenti della Sperimentazione, come indicato nel bilancio e programma dei pagamenti, devono essere inviate alla CRO entro 90 giorni dopo il verificarsi delle relative spese. Le fatture inviate per il pagamento devono essere corrette e devono includere, come minimo, le seguenti informazioni:	Invoices: All invoices for Trial payments, as outlined in the budget and payment schedule, shall be submitted to CRO within 90 days following the occurrence of the applicable expense. Invoices submitted for payment must be correct and shall include, at a minimum, the following information:
- Numero di Protocollo	- Protocol Number
- Nome dell'Ente	- Institution Name
- Nome e cognome dello Sperimentatore principale (PI)	- PI Name

- Numero fattura del Centro (se applicabile)	- Site Invoice Number (if applicable)
- Informazioni dettagliate dei costi	- Itemized detail of costs
- Data di invio della fattura	- Date of Invoice submission
Nel corso della Sperimentazione, l'Ente può chiedere di aggiornare le informazioni del Beneficiario qui fornite. In tal caso, le parti convengono che non sarà necessario alcun emendamento al presente Contratto, a condizione che l'Ente fornisca una notifica scritta alla CRO contenente le informazioni del Beneficiario aggiornate. Le parti convengono altresì che la CRO non si assume alcuna responsabilità per eventuali errori nelle informazioni del Beneficiario fornite dall'Ente.	Institution may request to revise the Payee details provided herein during the course of the Trial. In such case, the parties agree that no amendment to this Agreement shall be required provided that Institution provides written notification to CRO with the revised Payee details. The parties further agree that CRO assumes no liability for incorrect Payee details provided by Institution.

BUDGET

Cohort 1 & 2_With Second Course

Budget Information
 Est. Cost per Patient: 12,793
 Overhead Percent: 16.90%
 Currency: Euros

Location: Italy
 PI: Le Moli
 Institution: AO Garibaldi

Standard Items per Patient	Proposals Non-responders who Choose to Receive a Second Course: Second Treatment Course																	Follow-up: Proposals Non-responders who Choose to Receive a Second Course												
	Screening	Initial Treatment Period								Proposals Non-responders who Choose to Receive a Second Course: Second Treatment Course								18	19/BO5											
	01/02/03	1	2	3	4	5	6	7	8	9/EC1/P	10	11	12	13	14	15	16	17/EC2/P	18	19/BO5										
Trial Visit	28 Days	Day 1/BL	W2	W4	W6	W8	W10	W12	W14	W16	W18	W20	W22	W24	W26	W28	W30	W32	W34	W36	W38	W40	W42	W44	W46	W48	W50	W52	W54	W56
Visit window (days)		±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5
Informed consent		47	50	47																										
Review Informed Consent		27	31	27																										
Oral visit: Demographics and prior medications, Medical History, Height, Weight, and Vital Signs		63	73	63																										
Follow-Up visit: Weight (when necessary), and Vital Signs		36	19		37	32	16	16	15	16	16	16	16	16	16	15	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Telephone call		21	23		31																									
Randomization		31	36		31																									
CRS		20	35	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Problems and toxicologic diagnosis		20	25	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Q1-Q4 Questionnaire		9	15	9																										
Visual Acuity Test		54	63	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54
Central lab & shipping: Chemistry (fast glucose), Thyroid Panel (FT3/FT4/TSH), Hematology (Hb, Hc, Retic, glucose, Barten Pregnancy)		42	49	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42

One-time Invoiceable Site Costs

Item	Y/N	Cost	Invoiceable
Archiving/Document Storage Cost	N	400	400
Pharmacy Start-up Fee	N	500	500
Site Specific Start Up Cost - One-time fee	N	1,000	1,000
Site Start-Up Costs	N	2,692	2,692
Infusion Center Start Up Costs	N	1,228	1,228
Site Close-Out Fee	N	707	707
Pharmacy Close-out Fee	N	267	267

Invoiceable Procedure Costs

Item	Y/N	Cost	Invoiceable
Urine Pregnancy Test, Qualitative	Y	42	49
Unscheduled Serum Pregnancy Test, Quantitative	Y	14	18
Unscheduled Central labs & shipping: Chemistry (excl glucose), Thyroid Function (FT3/FT4/TSH), Hematology, HbA1c, Fasting glucose	Y	28	32
Unscheduled Follow-up visit: Vital Signs	Y	42	49
Telephone call	Y	16	19
	Y	20	23
	Y	76	85
	Y	61	71
	Y	48	56
	Y	58	67

Invoiceable Procedure Costs			
	Y	42	49
Urine Pregnancy Test, Qualitative	Y	14	16
Unscheduled Serum Pregnancy Test	Y	28	32
Unscheduled Central labs & shipping: Chemistry (excl glucose), Thyroid Function (FT3/FT4/TSH), Hematology, HbA1c, Fasting glucose	Y	42	49
Unscheduled Follow-Up visit: Medical history, Height, Weight, and Vital Signs	Y	16	19
Telephone call	Y	20	23
	Y	76	88
	Y	61	71
	Y	49	56
	Y	58	67
	Y	154	179
	Y	51	59

HZNP-TEP-402_Italy_AO Garibaldi_PI Le Moli Amendment 01 / 15Feb2023
 Approved for Signature_AC
 AZI-29135-AMD

Invoiceable Procedure Costs			
Procedure	Y/N	Cost	Net Cost
	Y	42	49
Urine Pregnancy Test, Qualitative	Y	14	16
Unscheduled Serum Pregnancy Test	Y	28	32
Unscheduled Central labs & shipping: Chemistry (excl glucose), Thyroid Function (FT3/FT4/TSH), Hematology, HbA1c, Fasting glucose	Y	42	49
Unscheduled Follow-Up visit: Medical history, Height, Weight, and Vital Signs	Y	16	19
Telephone call	Y	20	23
	Y	76	88
	Y	61	71
	Y	48	56
	Y	58	67
	Y	154	179
	Y	51	59

HZNP-TEP-402_Italy_AO Garibaldi_PI Le Moli Amendment 01 / 15Feb2023
 Approved for Signature_AC
 AZI-29135-AMD

Invoiceable Procedure Costs			
Procedure	Y/N	Cost	Net Cost
	Y	42	49
Urine Pregnancy Test, Qualitative	Y	14	16
Unscheduled Serum Pregnancy Test	Y	28	32
Unscheduled Central labs & shipping: Chemistry (excl glucose), Thyroid Function (FT3/FT4/TSH), Hematology, HbA1c, Fasting glucose	Y	42	49
Unscheduled Follow-Up visit: Medical history, Height, Weight, and Vital Signs	Y	16	19
Telephone call	Y	20	23
	Y	76	88
	Y	61	71
	Y	48	56
	Y	58	67

HZNP-TEP-402_Italy_AO Garibaldi_PI Le Moli Amendment 01 / 15Feb2023
 Approved for Signature_AC
 AZI-29135-AMD