



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

DELIBERAZIONE DELLA DIRETTRICE GENERALE

OGGETTO: Presa d'atto dell'Emendamento 1 alla Convenzione tra l'AOU Paolo Giaccone e per essa l'UOC di Neurologia e la società PTC Therapeutics Inc., per effettuare la Sperimentazione Clinica Protocollo PTC857-CNS-001-ALS. Sperimentatore Prof. Paolo Aridon.

L'Estensore: **GAETANA SALETTA**

Direzione Generale

Proposta N. **828** Del **28/03/2025** Responsabile **Ufficio Atti Deliberativi**

Allegati: **Emendamento 1 contratto di sperimentazione** **GRAZIA SCALICI**

Firmato da Grazia Scalici
Data 31-03-2025

Responsabile Unico del Procedimento

Numero imputazione spesa Imputazioni di spesa

Data imputazione spesa

Si autorizza l'imputazione della spesa sul conto e l'esercizio indicati entro il limite del budget annuale assegnato al centro di costo richiedente.

Nulla osta, in quanto conforme alle norme di contabilità.
Il Direttore Area Economica Finanziaria

Parere Favorevole

**Il Direttore
Amministrativo**

Firmato da Sergio Consagra
Data 31-03-2025

**La Direttrice
Generale**

Dott.ssa Maria Grazia Furnari

Firmato da Maria Grazia Furnari
Data 03-04-2025

Parere Favorevole

**Il Direttore
Sanitario**

Firmato da Alberto Firenze
Data 03-04-2025

La Direttrice Generale dell'AOU "Paolo Giaccone" di Palermo, Dott.ssa Maria Grazia Furnari, nominata con D.P. n.324 serv.1°/S.G. del 21 giugno 2024 e assistita dal segretario verbalizzante adotta la seguente delibera sulla base della proposta di seguito riportata.

Il Segretario verbalizzante

Firmato da Grazia Scalici
Data 04-04-2025



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

LA DIRETTRICE GENERALE

PRESO ATTO che presso l'AIFA è stato istituito il Centro di Coordinamento nazionale dei Comitati Etici Territoriali e ricostituito con il Decreto del Ministro della Salute del 27/05/2021, garante dell'omogeneità delle procedure e del rispetto dei termini temporali;

PRESO ATTO dell'entrata in vigore in data 31/01/2022 del nuovo Regolamento (EU) n. 536/2014 del Parlamento Europeo sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano;

VISTI il Decreto 26 gennaio 2023 recante: "individuazione di quaranta comitati etici territoriali (di seguito indicato con DM 40 CET);

il Decreto del 27 gennaio 2023, del Ministero della Salute recante misure relative all'individuazione e competenze dei Comitati Etici Territoriali;

il Decreto 30.01.2023 recante: "definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali";

PRESO ATTO che, con delibera n. 916 del 30/06/2023 e ss.mm.ii., è stato istituito il CET (Comitato Etico Territoriale) e la Segreteria Tecnico Scientifica, in applicazione al Decreto Regionale n. 541/2023;

che con delibera n. 1072 del 03.08.2023 è stato recepito il D.A. dell'Assessorato Salute RS n. 746 del 25.07.2023, successivamente integrato dalla nota n. 57116 "corretta applicazione art. 2 commi 5e 6";

VISTA la delibera n. 585 del 05/05/2023 di sottoscrizione della Convenzione economica tra l'AOUP e per essa l'UOC Neurologia la Società PTC Therapeutics Inc., Research per effettuare la Sperimentazione Clinica dal titolo: "Studio di fase II, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli per valutare l'efficacia, la sicurezza, la tollerabilità, la PK e gli effetti dei biomarcatori di PTC857 in soggetti adulti



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
con sclerosi laterale amiotrofica (CARDINALS).” Protocollo:PTC857-CNS-001-ALS – Codice EU CT: 2021-006511-29-00 - Sperimentatore: Prof. Vincenzo La Bella;

DATO ATTO che in data 12/01/2024 il Promotore ha ricevuto il Provvedimento AIFA e in data 16/02/2024 il parere del CET AOU Città della Salute e della Scienza di Torino che autorizza l'emendamento per lo studio che cambia lo Sperimentatore principale dal Prof. Vincenzo La Bella al Prof. Paolo Aridon ed integra e modifica l'Allegato A – Budget aggiornato nei costi alla versione v5.0 del Protocollo;

VISTO l' Emendamento 1, sottoscritto, allegato come parte sostanziale e integrante alla Convenzione tra l'AOUP e la Società PTC Therapeutics Inc per effettuare la Sperimentazione Clinica Protocollo PTC857-CNS-001-ALS;

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

DELIBERA

Di prendere atto dell' Emendamento 1 sottoscritto, allegato come parte sostanziale e integrante, alla convenzione tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'UOC Neurologia la Società PTC Therapeutics Inc.,Research per effettuare la Sperimentazione Clinica dal titolo: “Studio di fase II, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli per valutare l'efficacia, la sicurezza, la tollerabilità, la PK e gli effetti dei biomarcatori di PTC857 in soggetti adulti con sclerosi laterale amiotrofica (CARDINALS).” Protocollo:PTC857-CNS-001-ALS – Codice EU CT: 2021-006511-29-00 - Sperimentatore: Prof. Paolo Aridon;

di prendere atto che i proventi derivanti dallo Sponsor per la conduzione dello Studio, verranno ripartiti in conformità all'art. 4 - Aspetti economici- finanziari – del Regolamento Aziendale disciplinante gli aspetti procedurali, amministrativi ed economici degli studi Osservazionali, delle Sperimentazioni cliniche, dei Dispositivi Medici e delle Iniziative di Ricerca afferenti all'AOUP approvato con Delibera n. 1152 dell' 08/11/2024

AMENDMENT NO. 1 TO THE CLINICAL TRIAL AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL ENTITLED	EMENDAMENTO N. 1 AL CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA DAL TITOLO
"A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, PK, and Biomarker Effects of PTC857 in Adult Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis (CARDINALS)" (the "Clinical Trial")	"Studio di fase 2, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli per valutare l'efficacia, la sicurezza, la tollerabilità, la PK e gli effetti dei biomarcatori di PTC857 in soggetti adulti con sclerosi laterale amiotrofica (CARDINALS)" (la "Sperimentazione clinica")
This Amendment No. 1 ("Amendment") to the Clinical Trial Agreement is made effective of the date of last signature below and but it will be applied starting 16 February 2024 ("Amendment Effective Date") by and between PTC Therapeutics, Inc., a corporation organized under the laws of Delaware, represented by its Legal Representative, Dr. Michael De Sordi ("Sponsor") and Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo (hereinafter referred to as the "Institution") with a registered office in Palermo, Via del Vespro n. 129, TAX and VAT ID: 05841790826, in the person of the General Director, Dr. Maria Grazia Furnari, with suitable powers to sign this document.	Il presente Emendamento n. 1 ("Emendamento") al Contratto per la conduzione della Sperimentazione clinica dei farmaci entra in vigore alla data dell'ultima firma ma verra' applicato dal 16 Febbraio 2024 ("Data di decorrenza dell'emendamento") da e tra PTC Therapeutics, Inc., una società costituita ai sensi delle leggi del Delaware, nella persona del Legale Rappresentante, Dott. Michael DeSordi ("Promotore") e Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo (d'ora innanzi denominato/a "Ente"), con sede legale in Palermo, Via del Vespro n. 129, C.F. e P.IVA 05841790826, in persona della Direttrice Generale, Dott.ssa Maria Grazia Furnari, munita di idonei porteri di firma del presente atto.
RECITALS	PREMESSE
WHEREAS, the parties entered into a Clinical Trial Agreement dated effective as of 05 May 2023 (the "Agreement") in connection with the related clinical study under Protocol No. PTC857-CNS-001-ALS, and EudraCT No. 2021-006511-29 (the "Study") conducted under the supervision of Prof. Paolo Aridon;	PREMESSO CHE, le parti hanno finalizzato un Contratto di sperimentazione clinica con data di efficacia a partire da 05 Maggio 2023 (il "Contratto") in relazione allo studio clinico ai sensi del Protocollo n. PTC857-CNS-001-ALS e del N. EudraCT 2021-006511-29 (lo "Studio") condotto sotto la supervisione del Prof. Paolo Aridon.
WHEREAS, the parties have agreed that the replacement Principal Investigator is an employee of the Trial Site and will be signing this Agreement as an acknowledgement of understanding but not as a separate party. Insofar as duties, acts or omissions of the Investigator and his team are addressed within this Agreement, the Trial Site shall ensure that these duties, acts or omissions are carried out by such entity. Therefore, the Site is obliged to ensure that its	PREMESSO CHE, le parti hanno convenuto che lo Sperimentatore principale sostitutivo è un dipendente del Centro di sperimentazione e firmerà il presente Contratto come riconoscimento dell'intesa, ma non come parte separata. Nella misura in cui i doveri, gli atti o le omissioni dello Sperimentatore e del suo team sono contemplati nel presente Contratto, il Centro di sperimentazione dovrà garantire che tali doveri, atti od omissioni

employees will comply with all terms of the Protocol and Agreement;	siano eseguiti da tale entità. Pertanto, il Centro è tenuto a garantire che i propri dipendenti rispettino tutti i termini del Protocollo e del Contratto;
WHEREAS, the parties desire to amend the Agreement as of the Amendment Effective Date to update the parties responsibilities including changes to the budget exhibits, due to Modification in Protocol Version 5 dated 08 September 2023;	PREMESSO CHE le parti desiderano modificare il Contratto a partire dalla Data di decorrenza dell'emendamento per aggiornare le responsabilità delle parti, comprese le modifiche ai documenti di bilancio, a causa della Modifica nella Versione 5 del Protocollo datata 8 settembre 2023;
WHEREAS, the Protocol v5.0 dated 08 September 2023 was approved by AIFA on 12 January 2024 and by the Territorial Ethic Committee A.O.U. Città' della Salute e della Scienza di Torino on 16 February 2024.	PREMESSO CHE il Protocollo v5.0 del 08 settembre 2023 è stato approvato da AIFA in data 12 gennaio 2024 e dal Comitato Etico Territoriale A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino il 16 febbraio 2024.
NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the parties hereto, intending to be legally bound, hereby agree as follows:	ORA, TUTTO CIÒ PREMESSO, a titolo oneroso, la cui ricezione e adeguatezza sono qui riconosciute, le parti contraenti, intendendo essere legalmente vincolate, convengono quanto segue:
1. <u>Modifications.</u>	1. <u>Modifiche</u>
a. All reference to the Principal Investigator found in the Agreement shall be modified from Prof. Vincenzo la Bella to Prof. Paolo Aridon.	a. Tutti i riferimenti allo Sperimentatore principale contenuti nel Contratto saranno modificati dal Prof. Vincenzo la Bella al Prof. Paolo Aridon.
b. Art. 6.1– Payment The agreed fee, previously evaluated by the General Hospital, for each eligible, evaluable patient who has completed the experimental treatment according to the Protocol and for which the relative CRF/ eCRF has been completed, including all expenses incurred by the General Hospital for the conduct of the Trial and the costs of all the activities connected thereto, is € € 4.626,19 + VAT (not applicable) per patient (a total of € 23.130,95_ +VAT (not applicable) for 05 patients) in the Study Part A, € 2.351,74 + VAT (not applicable) per patient (a total of € _11.758,70 +VAT (not applicable) for 05 patients) in the Study Part B and € 3.642,66_ + VAT (not applicable) per patient (a total of € 18.213,30 + VAT (not applicable) for 05 patients) in the Study Part C, as described in	b. Art. 6.1 – Corrispettivo Il corrispettivo pattuito, preventivamente valutato dall'Ente, per paziente eleggibile, valutabile e che abbia completato il trattamento sperimentale secondo il Protocollo e per il quale sia stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dal Policlinico per l'esecuzione della Sperimentazione e dei costi di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 4.626,19_ + IVA (non applicabile) per paziente e (complessivi € 23.130,95_, IVA (non applicabile per n. 05 pazienti) nello Studio Parte A, € _2.351,74_ IVA (non applicabile) e (complessivi € 11.758,70 IVA (non applicabile) per n. 05 pazienti) nello Studio Parte B, e € 3.642,66 IVA (non applicabile) e (complessivi € 18.213,30 IVA (non applicabile)

more detail in the Budget attached hereto (Annex letter A).	per n. 05 pazienti) nello Studio Parte C, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato sub A.
c. Annex A is deleted in its entirety and replaced by Exhibit A attached to this Amendment.	c. L'Allegato A viene integralmente sostituito dall'Allegato A incluso nel presente emendamento
2. <u>Effect of Amendment</u> . As of 19 February 2024, this Amendment shall amend, modify, and supersede, to the extent of any inconsistencies, the provisions of the Agreement. Except as expressly modified by this Amendment, the Agreement shall remain in full force and effect. Capitalized terms used in this Amendment and not otherwise defined shall have the meaning ascribed to such terms in the Agreement. As of the Amendment Effective Date, any reference to the Agreement shall be deemed a reference to the Agreement as amended by this Amendment.	2. <u>Effetto dell'Emendamento</u> . A partire dal 19 Febbraio 2024, il presente Emendamento dovrà emendare, modificare e sostituire, nei limiti di eventuali incongruenze, le disposizioni del Contratto. Fatta eccezione per quanto espressamente modificato dal presente Emendamento, il Contratto rimarrà pienamente efficace e vigente. I termini in maiuscolo utilizzati nel presente Emendamento e non altrimenti definiti avranno il significato attribuito a tali termini nel Contratto. A partire dalla Data di decorrenza dell'emendamento, qualsiasi riferimento al Contratto sarà considerato un riferimento al medesimo come emendato dal presente Emendamento.
3. <u>General Provisions</u> .	3. Disposizioni generali
a. <u>Counterparts</u> . This Amendment may be executed in any one or more counterparts, each of which shall be deemed to be an original but all of which together shall constitute one and the same instrument.	a. <u>Copie</u> . Il presente Emendamento potrà essere perfezionato in una o più copie, ciascuna delle quali sarà considerata un originale, ma tutte insieme costituiranno un unico e medesimo mezzo.
b. <u>Miscellaneous</u> . The Agreement, as amended by this Amendment, sets forth the entire understanding between and among the parties and there are no other understandings or promises, written or verbal, not set forth herein, relating specifically to the subject matter hereof. The Agreement, as amended by this Amendment, supersedes any prior or contemporaneous agreements with respect to the subject matter hereof.	b. <u>Disposizioni varie</u> . Il Contratto, come modificato dal presente Emendamento, stabilisce la totale intesa tra le parti e non vi sono altri accordi o promesse, scritte o verbali, non quivi stabilite, relative specificamente all'oggetto dello stesso. Il Contratto, come modificato dal presente Emendamento, sostituisce qualsiasi intesa precedente o contemporanea in relazione all'oggetto dello stesso.
c. <u>Headings</u> . The headings and subheadings of the sections of this Amendment have been included solely for the ease of reference and do not form part of this Amendment.	c. <u>Titoli</u> . I titoli e i sottotitoli delle sezioni del presente Emendamento sono stati inclusi esclusivamente per facilità di riferimento e non fanno parte del presente Emendamento.

d. All the taxes and duties relating to or resulting from the stipulation of this Amendment, including the revenue stamp as referred to in Article 2 and Article 3, para.1 of the table in Annex A – tariff part I of Presidential Decree 642/1972, settled virtually with authorization 9/2023 and protocol number 235831 and the registration tax, must be paid in accordance with the applicable regulations.	d. Tutte le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Emendamento, ivi comprese l'imposta di bollo di cui all'art. 2 e art. 3 comma 1 bis della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972 assolta in modalità virtuale con autorizzazione 9/2023 e numero di protocollo 235831 e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.
IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto have caused this Amendment to be executed in multiple counterparts by their duly authorized representatives.	A TESTIMONIANZA DI QUANTO SOPRA, le parti hanno fatto perfezionare il presente Emendamento in più copie dai loro rappresentanti debitamente autorizzati.
AGREED:	CONVENUTO

SPONSOR

Name: Michael DeSordi

Title: Vice President, Clinical Operations

Date: 13-Mar-2025

Signature:

Signed by:
Michael DeSordi

Signer Name: Michael DeSordi
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 13-Mar-2025 | 8:12:13 AM PDT
E51645D91593490AAEC6F1F63A1D23E6

INSTITUTION

Name:

Title:

Date:

Signature:

Firmato digitalmente da: Maria
Grazia Furnari
Data: 21/03/2025 11:05:49

ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA	ANNEX A - BUDGET ANNEXED TO FINANCIAL AGREEMENT
...omissione...	...omissis...

A2. Oneri e compensi	A2. Costs and payments
Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nello studio	Part 1 - Fixed costs and payment per patient included in the study
Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:	Include, by way of example, the following items:
- Oneri fissi per il Comitato Etico (<i>allegare copia bonifico bancario</i>) (Centro coordinatore sperimentazione farmacologiche, Centro satellite sperimentazioni farmacologiche, Emendamenti)	- Fixed costs for the Ethics Committee (<i>attach copy of the bank transfer</i>) (Coordinating center for drug trials, satellite center for drug trials, Amendments)
- Fornitura del/i Medicinale/i Sperimentale/i e/o di ogni altro materiale in sperimentazione o necessario allo svolgimento della stessa affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. (kit diagnostici, dispositivi medici, ecc.).	- Supply of the Trial Drug(s) and/or of any other materials required for the trial provided that there are no extra costs for the National Health Service (diagnostics kits, medical devices, etc.).
- Compenso lordo a paziente incluso nello studio: €4,626.19+ IVA nello studio Parte A, €2,351.74 + IVA* nello studio Parte B e €3,642.66 + IVA* nello studio Parte C.	- Gross payment per patient included in the study: €4,626.19+ VAT for Study Part A, €2,351.74 + VAT* for Study Part B and €3,642.66 + VAT* for Study Part C.
- Compenso per il Centro sperimentale a paziente completato (Compenso a paziente arruolato – overhead aziendale - tutti i costi sostenuti dall'Ente per la sperimentazione ¹): €705.69 + IVA* (if applicable). (figura alla riga "Overhead" della Parte A del Budget)	- Payment per trial Centre for each completed patient (Payment for enrolled patient - company overheads - all the costs incurred by the Entity for the trial ¹): €705.69+ VAT* (shown in line "Overhead" of Budget Part A)
- €358.74 + IVA* (if applicable). (figura alla riga "Overhead" della Parte B del Budget)	- €358.74+ VAT* (shown in line "Overhead" of Budget Part B)
- €555.66 + IVA* (if applicable). (figura alla riga "Overhead" della Parte C del Budget)	- €555.66+ VAT* (shown in line "Overhead" of Budget Part C)
- Fasi economiche intermedie (nel caso in cui i pazienti non completino l'iter sperimentale):	- Interim financial phases (if the patients do not complete the trial procedure):
- Risoluzione anticipata €807.12 + I.V.A. (figura all Parte A);	- Early Termination: payment per patient (€807.12. + VAT* (shown in the Budget Part A);
- Risoluzione anticipata €807.12 + I.V.A. (figura all Parte B)	- Early Termination: payment per patient (€807.12 + VAT* (shown in the Budget Part B);
- Risoluzione anticipata €283.20 + I.V.A. (figura all Parte C);	- Early Termination: payment per patient (€283.20. + VAT* (shown in the Budget Part C);
- PK Sub-Study Giorno -28 €373.47 + I.V.A.;	- PK Sub-Study Day -28 €373.47 + VAT;

¹ • costi amministrativi generali, costi sostenuti dal servizio farmaceutico per la gestione del/dei farmaco/i oggetto della Sperimentazione

- PK Sub-Study Giorno 1 €1,123.95+ I.V.A.; PK Sub-Study Giorno 29 €637.79 + I.V.A*). *(I.V.A. if applicable)	- PK Sub-Study Day 1 €1,123.95+ VAT; - PK Sub-Study Day 29 €637.79 + VAT*). - *(VAT - if applicable)
-	-
Parte 3 Rimborsi spese per i pazienti/accompagnatori inclusi nello studio clinico:	Part 3 Reimbursement of costs for patients/carers included in the clinical trial:
- Le spese di trasporto e cibo saranno rimborsate fino a 135 euro (per paziente compresi gli accompagnatori).	- Transportation and meal expenses will be reimbursed up to 135 Euros (per patient including caregiver)

Part A/Parte A

[illegible]

PROJECT IDENTIFIER: PTC857-CNS-001-ALS
INDICATION: ADULT SUBJECTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS
PHASE: II

PTC857-CNS-001-ALSPage 8 of 12

Day 14	Day 29, Day 57, Day 113, Day 141
III (Completed by Site Staff)	III (Completed by Site Staff)
	28
	12
	12
	25
	38
19	19
18	18
46	46
46	46
7	7
17	17
46	46
223	314
40.05	56.43
262.55	369.93
236.30	332.94
26.26	36.99

INVOICEABLE ITEMS (inclusive of Overhead)	COST EUR	FREQUENCY
IRB/EC Fees	Invoice	As Needed
Pharmacy Setup Fee	500.00	1x at completion of SIV
Reconsent Fee	30.09	As Needed
Additional Vital Signs, if deemed necessary	33.04	As required; Per protocol
Additional 12-Lead ECGs, if deemed necessary	57.82	As required; Per protocol
Additional Blood Draw for Central Labs, if deemed necessary	14.16	As required; Per protocol
Additional Urine Collection for Central Labs, if deemed necessary (incl. urine pregnancy test as needed)	11.80	As required; Per protocol
Additional Lab handling and shipping of samples to Central Lab for Analysis, per batch shipment	14.16	As required; Per protocol
Additional PK Draw on Day 1 and Day 85 for the first 36 patients; optional starting with the 37th patient	24.78	As required; Per protocol
CSF collection for Biomarkers & PK (Spinal Puncture) (invoiced at EOT, if applicable)	197.06	As required; Per protocol
Moderate sedation for Spinal Puncture (invoiced at EOT, if applicable)	31.86	As required; Per protocol
Daily Facility Charge Fee (for CSF Collection)	83.78	As required; Per protocol
Supplies (for CSF Collection) (costed 1x per patient)	94.40	As required; Per protocol
Subject (and Caregiver) Travel and Meal Expense Reimbursement up to	135.00	Per clinic visit
Mammogram - Including Interpretation and Report; conducted for female subjects only.	103.84	As required; Per protocol
Ultrasound (breast) - Including Interpretation and Report; may also be conducted for breast cancer imaging, per the investigator's discretion.	99.00	As required; Per protocol
MRI (breast) - Including Interpretation and Report; may also be conducted for breast cancer imaging, per the investigator's discretion.	598.00	As required; Per protocol
CT (breast) - Including Interpretation and Report; may be conducted for breast cancer imaging, per the investigator's discretion. Sponsor preferred methods are Mammogram/Ultrasound/MRI.	679.00	As required; Per protocol
Unscheduled Procedures/Visits (for safety, abnormal test results, and/or additional procedures/visits per Protocol will be paid per procedure(s) performed plus staff fees, overhead, and subject reimbursement)	Invoice	As Needed
Screen Failures; Any patients that are screen failed will have all procedures reimbursed up to the point patient was noted to fail screening. Payment will be per completed procedure data entered in study EDC.	Invoice	

Part B/Parte B

PI: Aridon Site: 234	Long-Term Extension Period - Part B										
	Italy										
	ITEM COST (EURO)	Day 169 (±3)	Day 183 (±3)	Day 197 (±3)	Day 225 (±3)	Day 253 (±3)	Day 365 End of Treatment (±5)	EOS/Follow-Up Day 393 (±3)		Item Total	
Procedures & Assessments		IP	PC	PC	PC	IP	IP	IP	PC	Early Termination	
		34				28	28			IP	III (Completed by Site Staff)
Informed consent											
Vital Signs (Incl height)	34										
Weight & BMI	28										
12-lead ECG	18										
Targeted Physical Exam (Incl neurological examination)	49										
Blood Draw for Central Labs (Incl Serum Pregnancy Test & FSH - as applicable, Clinical Laboratory Tests)	66										
Urine Collection for Central Labs (Incl Urinalysis, Urine Pregnancy Test - if applicable)	12										
Lab handling and shipping of blood/urine to Central Lab for Analysis (Sample Types Shipped Separately)	10										
Sample Collection for PK Blood Sampling/Laboratory Biomarkers	12										
Lab handling and shipping of PK Blood Samples/Biomarkers to Central Lab for Analysis	21										
ALSPRS-R	19										
PFTs (Incl Sniff Nasal Inspiratory Pressure Test)	25										
ALS CBS	58										
Staff Time Required for Patient Reported Assessments - copies, instructions, questions, scoring (Incl Modified Norris Scale, ALSAQ-40, EQ-5D-5L)	110										
C-SRRS	29										
Adverse events	38										
Prior/Concomitant medications	19										
Mammogram	18										
Interpretation and Report: Mammogram	79										
Preparation/Dispensation of Study Drug/including Courier (Institution's Pharmacy to Study Site) - activities performed by the Site staff	9										
Study Coordinator Fee (Additional Staff Time for at-home visit completed by site staff)	57										
Study Coordinator Fee (Incl Randomization, Review of Home Health Nurse Clinical Laboratory Collection Data Reports, ICF Distribution for Part C on Day 253)	46										
Study Coordinator Fee (Additional Staff Time for at-home visit completed by site staff)	46										
Data Entry Fee	26										
Principal Investigator Fee (Incl CAIRS, Review of Home Health Nurse Clinical Laboratory Collection Data Reports)	68										
Staff Travel (to/from) subject's home for home visits	23										
Subtotal:		91	72	135	135	741	684	135	135	684	223
Overhead	18%	16.38	12.96	24.30	24.30	133.38	123.12	24.30	24.30	123.12	314
		107.38	84.96	159.30	159.30	874.38	807.12	159.30	159.30	807.12	40.05
		96.64	76.46	143.37	143.37	786.94	726.41	143.37	143.37	726.41	262.55
		10.74	8.50	15.93	15.93	87.44	80.71	15.93	15.93	80.71	236.30
											26.26
											36.99

Payment at 90%
10% Withholding

INVOICEABLE ITEMS (inclusive of Overhead)	COST EUR	FREQUENCY
IRB/EC Fees	Invoice	As Needed
Reconsent Fee	30.09	As Needed
Additional Vital Signs, if deemed necessary	33.04	As required; Per protocol
Additional 12-Lead ECGs, if deemed necessary	57.82	As required; Per protocol
Additional Blood Draw for Central Labs, if deemed necessary	14.16	As required; Per protocol
Additional Urine Collection for Central Labs, if deemed necessary (incl. urine pregnancy test as needed)	11.80	As required; Per protocol
Additional Lab handling and shipping of samples to Central Lab for Analysis, per batch shipment	14.16	As required; Per protocol
Subject (and Caregiver) Travel and Meal Expense Reimbursement up to	135.00	Per clinic visit
Mammogram - Including Interpretation and Report; conducted for female subjects only.	103.84	As required; Per protocol
Ultrasound (breast) - Including Interpretation and Report; may also be conducted for breast cancer imaging, per the investigator's discretion.	99.00	As required; Per protocol
MRI (breast) - Including Interpretation and Report; may also be conducted for breast cancer imaging, per the investigator's discretion.	598.00	As required; Per protocol
CT (breast) - Including Interpretation and Report; may be conducted for breast cancer imaging, per the investigator's discretion. Sponsor preferred methods are Mammogram/Ultrasound/MRI.	679.00	As required; Per protocol
Unscheduled Procedures/Visits (for safety, abnormal test results, and/or additional procedures/visits per Protocol will be paid per procedure(s) performed plus staff fees, overhead, and subject reimbursement)	Invoice	As Needed

PI: Aridon Site: 234		Continued Long-Term Extension Period - Part C												
		Italy												
	ITEM COST (EURO)	Day 365	Day 449	Day 533	Day 617	Day 701	Day 785	Day 869	Day 953	Day 1037	Day 1121	EOS/Follow-Up		Item Total
		(±3)	(±7)	(±7)	(±7)	(±7)	(±7)	(±7)	(±7)	(±7)	(±7)	End of Treatment (±7)	Day 1149 (±3)	
Procedures & Assessments														
Informed consent	34	34												34
ALSPRS-R	25		25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	250
C-SSRS	38		38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	380
Adverse events	19		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	190
Prior Concomitant medications	18		18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	180
Mammogram	79	INV		INV		INV		INV		INV	INV			0
Interpretation and Report: Mammogram	9	INV		INV		INV		INV		INV	INV			0
Preparation/Dispensation of Study Drug including Courier (Institution's Pharmacy to Study Site) - activities performed by the Site staff	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57				513
Study Coordinator Fee	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	506
Data Entry Fee	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	286
Principal Investigator Fee	68	68	68	68	68	68	68	68	68	68	68	68	68	748
Subtotal:		231	297	297	297	297	297	297	297	297	240	240		3,087
Overhead	18%	41.58	53.46	53.46	53.46	53.46	53.46	53.46	53.46	53.46	43.20	43.20		555.66
		272.58	350.46	350.46	350.46	350.46	350.46	350.46	350.46	350.46	283.20	283.20		3,642.66
		245.32	315.41	315.41	315.41	315.41	315.41	315.41	315.41	315.41	254.88	254.88		3,278.39
		27.26	35.05	35.05	35.05	35.05	35.05	35.05	35.05	35.05	28.32	28.32		364.27
Payment at 90% 10% Withholding														

INVOICEABLE ITEMS (inclusive of Overhead)		COST EUR	FREQUENCY
IRB/EC Fees		Invoice	As Needed
Reconsent Fee		30.09	As Needed
Subject (and Caregiver) Travel and Meal Expense Reimbursement up to		135.00	Per clinic visit
Mammogram - Including Interpretation and Report; conducted for female subjects only.		103.84	As required; Per protocol
Ultrasound (breast) - Including Interpretation and Report; may also be conducted for breast cancer imaging, per the investigator's discretion.		99.00	As required; Per protocol
MRI (breast) - Including Interpretation and Report; may also be conducted for breast cancer imaging, per the investigator's discretion.		598.00	As required; Per protocol
CT (breast) - Including Interpretation and Report; may be conducted for breast cancer imaging, per the investigator's discretion. Sponsor preferred methods are Mammogram/Ultrasound/MRI.		679.00	As required; Per protocol
Unscheduled Procedures/Visits (for safety, abnormal test results, and/or additional procedures/visits per Protocol will be paid per procedure(s) performed plus staff fees, overhead, and subject reimbursement)		Invoice	As Needed