



<p>Tax fee virtually absolved according to art. 15 of the DPR 642 of 1772- Protocol Instance n. 0283360 dated 24 November 2017 – Authorization protocol nr. 294901 dated 07 December 2017 Agenzia delle Entrate Provinciale II of Milan territory office of Gorgonzola</p>	<p>Imposta di bollo assolta in maniera virtuale ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 - Protocollo Istanza n. 0283360 del 24 Novembre 2017 – Protocollo Autorizzazione n. 294901 del 07 Dicembre 2017 Agenzia delle Entrate Provinciale II di Milano Ufficio Territoriale di Gorgonzola</p>
<p><u>AMENDMENT No. 1</u></p>	<p><u>EMENDAMENTO N. 1</u></p>
<p>Protocol Number: SHP677-304</p>	<p>Numero di protocollo: SHP677-304</p>
<p style="text-align: center;">THIS AMENDMENT NO. 1</p> <p>(the “Amendment No. 1) effective as of from the date of the last subscription (the “Effective Date”), by and among Baxalta Innovations GmbH, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited, having a place of business at Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67 Vienna A-1221 Austria (“Sponsor”),”), AORN [Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale] Santobono Pausilipon, having a place of business at Via T. Ravaschieri (già via della Croce Rossa) n. 8, 80122 Napoli, Fiscal Code and VAT Number 06854100630, (“Institution”) through its representative dott.ssa Maria Vittoria Montemurro, as Legal Representative p.t. delegated by the General Director, dott. Rodolfo Conenna, amends the terms of the Sponsored Clinical Trial Agreement dated 02 December 2020. For purposes of this Amendment No. 1, each of the Sponsor and Institution may be referred to as a “Party” and together as the “Parties”. Capitalized terms not defined herein shall have the same meaning as set forth in the Agreement.</p>	<p style="text-align: center;">IL PRESENTE EMENDAMENTO N. 1</p> <p>(l’“Emendamento N. 1”), in vigore dalla data dell’ultima sottoscrizione (la “Data di decorrenza”), da e tra Baxalta Innovations GmbH a, una sussidiaria totalmente di proprietà di Takeda Pharmaceutical Company Limited, avente sede di attività presso Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67 Vienna A-1221 Austria (“Sponsor”), AORN [Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale] Santobono Pausilipon, avente sede di attività presso Via T. Ravaschieri (già via della Croce Rossa) n. 8, 80122 Napoli, Codice Fiscale/Partita IVA 06854100630, (“Istituto”) attraverso il proprio rappresentante, Dott.ssa Maria Vittoria Montemurro in qualità di Legale Rappresentante p.t. delegato dal Direttore Generale, dott. Rodolfo Conenna, emenda i termini dell’Accordo di sperimentazione clinica sponsorizzato, datato 02 Dicembre 2020. Ai fini del presente Emendamento N. 1, lo Sponsor e l’Istituto verranno ognuno indicati come una “Parte” e congiuntamente come le “Parti”. Tutti i termini in maiuscolo quivi non definiti avranno lo stesso significato indicato nell’Accordo.</p>
<p>WHEREAS the Parties desire to amend the Agreement;</p>	<p>PREMESSO CHE, le Parti desiderano emendare l’Accordo;</p>
<p style="text-align: center;">NOW THEREFORE,</p> <p>in consideration of the mutual covenants and agreements herein, the Parties, intending to be legally bound, have entered into this Amendment No. 1 and do specifically agree as follows:</p>	<p style="text-align: center;">PERTANTO, TUTTO CIÒ PREMESSO,</p> <p>in considerazione dei reciproci impegni e accordi quivi stabiliti, le Parti, intenzionate a essere legalmente vincolate, hanno stipulato il presente emendamento N. 1 e concordano, nello specifico, quanto segue:</p>

<p>1. Art. 3 of the Schedule A (budget and payment schedule replaced with the revised art 3 Schedule A attached hereto and incorporated by reference herein.</p>	<p>1. L'Articolo 3 del Programma A (budget e Programma Pagamenti) e sostituito dal art 3 Programma A revisionato quivi accluso e incorporato per il tramite del presente riferimento.</p>
<p>2. All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect. In the event of any conflict between the terms of the Agreement and this Amendment No. 1, the terms of this Amendment No. 1 shall govern and control.</p>	<p>2. Tutti gli altri termini e condizioni dell'Accordo rimarranno in vigore ed efficaci. In caso di eventuali conflitti tra i termini dell'Accordo e quelli del presente Emendamento N. 1, prevarranno i termini del presente Emendamento N. 1.</p>
<p>IN WITNESS WHEREOF, the Parties hereto, intending to be legally bound, have executed this Amendment No. 1 by their duly authorized representatives as of the Effective Date.</p>	<p>A TESTIMONIANZA DI QUANTO SOPRA, le Parti del presente documento, intenzionate a essere legalmente vincolate, hanno perfezionato il presente Emendamento N. 1 per il tramite dei rispettivi rappresentanti debitamente autorizzati a partire dalla data di decorrenza.</p>

Baxalta Innovations GmbH

By / Firma: _____

(Signature) / (Firma)

Name / Nome e cognome: Dr. Manfred Rieger

Title / Titolo: Legal Representative

AORN [Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale] Santobono Pausilipon

By / Firma: _____

(Signature) / (Firma)

Name / Nome e cognome: Dott.ssa Maria Vittoria Montemurro

Title / Titolo: Legal Representative p.t. delegate by Director-General

Art. 3 Schedule A/ Articolo 3 del Programma A

Cohorts 1 and 2 (Adult Profyl)/ Coorti 1 e 2 (Profilo Adulto)

Visit/Visita	Cost (including Overhead)/Costi (include le Spese Generali)
Screening Visit/Visita di Screening (SV)	271
Prophylaxis Initiation Visit/Visita di avvio della profilassi (PIV)	679
1M	592
2M	592
3M	592
6M	767
9M	592
12M	767
Every 3 months/ogni 3 mesi (Q3M)	543
Farmacocinetica PK1	797
Farmacocinetica PK2	275
Farmacocinetica PK3	251
Farmacocinetica PK4	108
Visita di termine dello studio (TV)	695
Rescreening visit/visiat per ripetizione dello screening (RSV)	354
Treatment Administration/somministrazione del trattamento (TA)	465
Unscheduled Visit/Visita non programmata (UV)	383
* Combined SV + PIV Visita di Screening (SV) combinata a Visita di avvio della profilassi (PIV)	587
Remote contact Contatto da remoto (RC)	176
Home visit/Visita a domicilio (HV)	363

* The Prophylaxis Initiation Visit does not need to be a separate visit; it may occur on the same day as the screening visit and assessments should **not** be repeated if they are already performed/available at screening. In case Prophylaxis Initiation Visit occurs on the same day as Screening visit sites should be reimbursed the cost of Combined Screening visit and Prophylaxis Initiation Visit instead of separate costs for each visit.

* La Visita di avvio della profilassi non deve essere necessariamente una visita separata; può verificarsi lo stesso giorno della visita di screening e le valutazioni **non** devono essere ripetute se sono già state eseguite/disponibili allo screening. Nel caso in cui la visita di avvio della profilassi avvenga lo stesso giorno della visita di screening, i centri dovranno essere rimborsati per il costo della visita di screening combinata e della visita di avvio della profilassi invece che per i costi separati di ciascuna visita.

**TA Visits may be repeated	**Le visite per TA possono essere ripetute
***All visits under this cohort may be performed remotely	***Tutte le visite nell'ambito di questa coorte possono essere eseguite da remoto

Cohort 3 (Ped Profyl)/ Coorte 3 (Profilo Pediatrico)

Visit/ Visita	Cost (including Overhead)/ Costi (include le Spese Generali)
Screening Visit/Visita di Screening (SV)	285
Prophylaxis Initiation Visit/Visita di avvio della profilassi (PIV)	659
1M	592
2M	592
3M	592
6M	747
9M	592
12M	747
Every 3 months/ogni 3 mesi (Q3M)	543
Farmacocinetica PK1	797
Farmacocinetica PK2	275
Farmacocinetica PK3	251
Farmacocinetica PK4	108
Visita di termine dello studio (TV)	675
Rescreening visit/visiat per ripetizione dello screening (RSV)	354
Treatment Administration/somministrazione del trattamento (TA)	465
Unscheduled Visit/Visita non programmata (UV)	383
* Combined SV + PIV Visita di Screening (SV) combinata a Visita di avvio della profilassi (PIV)	581
Remote contact/Contatto da remoto (RC)	176
Home visit/Visita a domicilio (HV)	363

* The Prophylaxis Initiation Visit does not need to be a separate visit; it may occur on the same day as the screening visit and assessments should not be repeated if they are already performed/available at screening. In case Prophylaxis Initiation Visit occurs on the same day as Screening visit sites should be reimbursed the cost of Combined Screening visit and	* La Visita di avvio della profilassi non deve essere necessariamente una visita separata; può verificarsi lo stesso giorno della visita di screening e le valutazioni non devono essere ripetute se sono già state eseguite/disponibili allo screening. Nel caso in cui la visita di avvio della profilassi avvenga lo stesso giorno della visita di screening, i centri dovranno essere rimborsati per il costo della visita di screening
--	---

Prophylaxis Initiation Visit instead of separate costs for each visit.	combinata e della visita di avvio della profilassi invece che per i costi separati di ciascuna visita.
**TA Visits may be repeated	**Le visite per TA possono essere ripetute
***All visits under this cohort may be performed remotely	***Tutte le visite nell'ambito di questa coorte possono essere eseguite da remoto

Cohort 4 (New Patients)/ Coorte 4 (Nuovi Pazienti)

Visit/ Visita	Cost (including Overhead)/ Costi (incluse Spese Generali)
Screening Visit/Visita di Screening (SV)	684
Farmacocinetica PK1	797
Farmacocinetica PK2	275
Farmacocinetica PK3	251
Farmacocinetica PK4	108
Prophylaxis Initiation Visit/Visita di avvio della profilassi (PIV)	647
1M	592
2M	592
3M	592
6M	735
9M	592
12M	735
Every 3 months/ogni 3 mesi (Q3M)	543
Farmacocinetica PK1	797
Farmacocinetica PK2	275
Farmacocinetica PK3	251
Farmacocinetica PK4	108
Termination Visit /Visita di termine dello studio (TV)	664
Rescreening visit/visiat per ripetizione dello screening (RSV)	331
Treatment Administration/somministrazione del trattamento (TA)	465
Unscheduled Visit/Visita non programmata (UV)	383
Remote contact/Contatto da remoto (RC)	176
Home visit/Visita a domicilio (HV)	363

*TA Visits may be repeated	*Le visite per TA possono essere ripetute
----------------------------	---

Cohort 5 (Ped On-Demand)/ Coorte 5 (Ped al Bisogno)

Visit/ Visita	Cost (including Overhead)/ Costi (include Spese Generali)
Screening Visit/Visita di Screening (SV)	353
3M	363
6M	519
9M	363
12M	519
Every 3 months/ogni 3 mesi (Q3M)	363
End of Study/visita di fine studio(EOS)	651
Rescreening visit/visita per ripetizione dello screening (RSV)	354
Treatment Administration/somministrazione del trattamento (TA)	441
Unscheduled Visit/Visita non programmata (UV)	383
Remote contact/Contatto da remoto (RC)	176
Home visit/Visita a domicilio (HV)	363

* TA Visits may be repeated	*Le visite per TA possono essere ripetute
**All visits under this cohort may be performed remotely, except for EOS	**Tutte le visite nell'ambito di questa coorte possono essere eseguite in remoto, fatta eccezione per la Visita EOS

Cohort 6 (Adult On-Demand)/ Coorte 6 (Adulto al Bisogno)

Visit/ Visita	Cost (including Overhead)/ Costi (include Spese Generali)
Screening Visit/Visita di Screening (SV)	358
3M	363
6M	538
9M	363
12M	538
Every 3 months/ogni 3 mesi (Q3M)	363
End of Study/visita di fine studio (EOS)	670
Rescreening Visit/Visita di riscreening(RSV)	354
Treatment Administration/somministrazione del farmaco (TA)	441
Unscheduled Visit/Visite non programmate (UV)	383
Remote contact/Contatto da remoto (RC)	176
Home visit/Visita a domicilio (HV)	363

*TA Visits may be repeated	*Le visite per TA possono essere ripetute
**All visits under this cohort may be performed remotely, except for EOS	**Tutte le visite nell'ambito di questa coorte possono essere eseguite in remoto, fatta eccezione per la Visita EOS

Surgical Bleeding/ Sanguinamento da intervento chirurgico

Visit/ Visita	Cost (including Overhead)/ Costi (incluse Spese Generali)
Priming Dose Visit /visita per dose preparatoria (PDV)	524
Loading Dose /Intraoperative Dose di carico/Intraoperatoria (LD/I)	570
Postoperative Day 1 and Onwards Visit/Visita post operatoriogiorno 1 e visite successive (PD10)	345
Postoperative Day 7 Visit /visita postoperatoria giorno 7 (PD7)	356
Postoperative Day 14 Visit / visita postoperatoria giorno 14 (PD14)	444

Conditional Procedures/Procedure Condizionali

Conditional Procedure	Cost (including Overhead)
Patient Assent; consent form for pediatric patients not of legal age to sign informed consent Assenso del paziente; modulo di consenso per i pazienti pediatrici che non hanno raggiunto la maggiore età per firmare il consenso informato	14
Re-consent, Informed consent performed again with the same patient/ Riacquisizione del consenso, Consenso informato ridiscusso con lo stesso paziente	38
Patient Reimbursement, Expenses, Patient Travel - Per Visit/ Rimborso paziente, spese, viaggio del paziente - per visita	25
Patient Reimbursement Meal - Per Visit Rimborso del paziente spese pasti per visita	24
Serious adverse events / Eventi avversi gravi (SAE)	71
Pharmacy, Complex (e.g. infusions) - Per Preparation (formerly Per Visit); dispense drug Farmacia, Complesso (per es. infusioni) - Per preparazione (precedentemente Per visita);dispensazione del farmaco	49
Intravenous (IV) infusion for therapy, prophylaxis or diagnosis (rVWF); initial Infusione endovenosa (EV) per terapia, profilassi o diagnosi (rVWF); iniziale	96
Vital signs/ Segni vitali	35

Intravenous (IV) infusion for therapy, prophylaxis or diagnosis (rFVIII); additional sequential infusion Infusione endovenosa (EV) per terapia, profilassi o diagnosi (rFVIII); infusione sequenziale supplementare	67
Blood draw, simple: Includes preparation of specimen - for local/central laboratory, as applicable Prelievo di sangue, semplice: Include preparazione del campione - per il laboratorio locale/centrale, come applicabile	14
Lab handling and/or shipping of specimen(s), simple - for central laboratory Manipolazione in laboratorio e/o spedizione de/i campione/i, semplice - per laboratorio centrale	15
Chemistry: includes Albumin; Bilirubin, total; Carbon Dioxide (bicarbonate); Chloride; Creatinine; Glucose; Phosphatase, alkaline; Potassium; Protein, total; Sodium; Transferase, alanine amino (ALT) (SGPT); Transferase, aspartate amino (AST) (SGOT); Urea Nitrogen (BUN) (local lab)/ Esami ematochimici: comprendono albumina, bilirubina totale, diossido di carbonio (bicarbonato), cloruro, creatinina, glucosio, fosfatasi alcalina, potassio, proteine totali, sodio, alanina amino transferasi (ALT) (SGPT), aspartato amino transferasi (AST) (SGOT), azoto ureico (BUN) (laboratorio locale)	53
Chemistry: Bilirubin; direct (local lab)/ Esami ematochimici: bilirubina; diretta (laboratorio locale)	9
Chemistry: Lactate dehydrogenase (LD) (LDH) (local lab)/ Esami ematochimici: lattato deidrogenasi (LD) (LDH) (laboratorio locale)	14
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)/ Esami ematologici: comprendono la conta di eritrociti (globuli rossi o RBC), leucociti (globuli bianchi o WBC), emoglobina, ematocrito (volume di globuli rossi concentrati o VPRC), conta delle piastrine o trombociti e indici (emoglobina corpuscolare media o MCH, concentrazione media di emoglobina corpuscolare o M+F21CHC, volume corpuscolare medio o MCV e ampiezza di distribuzione dei globuli rossi o RDW). Comprende il differenziale automatizzato dei globuli bianchi: neutrofili o	27
granulociti, linfociti, monociti, eosinofili e basofili (laboratorio locale)	
Hematology: Ferritin (local lab)/ Esami ematologici: ferritina (laboratorio locale)	44

Coagulation: Prothrombin time (PT) (local lab)/ Coagulazione: tempo di protrombina (PT) (laboratorio locale)	9
Coagulation: International Normalized Ratio (INR) (local lab)/ Coagulazione: rapporto normalizzato internazionale (INR) (laboratorio locale)	17
Coagulation: Thromboplastin time, partial (aPTT) (local lab)/ Coagulazione: tempo di tromboplastina, parziale (aPTT) (laboratorio locale)	15
Viral Serology: Hepatitis A antibody (HAAb) (anti- HAV); total (local lab)/ Sierologia virale: anticorpo anti-epatite A (HAAb) (anti-HAV); totale (laboratorio locale)	32
Viral Serology: Includes Hepatitis A antibody (HAAb) IgM antibody ; Hepatitis B core antibody (HbcAb) IgM antibody ; Hepatitis B surface antigen (HbsAg); Hepatitis C antibody (local lab)/ Sierologia virale: comprende l'anticorpo IgM anti-epatite A (HAAb); l'anticorpo IgM contro il core dell'epatite B (HbcAb); l'antigene di superficie epatite B (HbsAg); l'anticorpo anti-epatite C (laboratorio locale)	104
Viral Serology: Hepatitis B surface antibody (HBsAb) (local lab)/ Sierologia virale: anticorpi anti-antigene di superficie dell'epatite B (HBsAb) (laboratorio locale)	43
Viral Serology: Hepatitis B core antibody (HBcAb); total (local lab)/ Sierologia virale: anticorpo anti-core dell'epatite B (HBcAb), totale (laboratorio locale)	31
Viral Serology: Antibody; parvovirus B-19 (local lab)/ Sierologia virale: anticorpo; parvovirus B-19 (laboratorio locale)	35
Viral Serology: Antibody; HIV-1 and HIV-2, single assay (local lab)/ Sierologia virale: anticorpo; HIV-1 e HIV-2, dosaggio singolo (laboratorio locale)	41
PK: Clotting; factor VIII, VW factor, Von Willebrand's factor, ristocetin cofactor (local lab)/ PK: coagulazione; fattore VIII, fattore VW, fattore di Von Willebrand, cofattore ristocetina (laboratorio locale)	55
PK: Clotting; factor VIII, VW factor antigen, Von Willebrand's factor antigen (local lab)/ PK: coagulazione; fattore VIII, antigene del fattore VW,	79
antigene del fattore Von Willebrand (laboratorio locale)	
PK: Von Willebrand factor collagen binding activity (VWF:CB) (local lab)/ PK: attività di legatura al collagene del fattore von Willebrand (VWF:CB) (laboratorio locale)	42
PK: Factor VIII clotting activity (FVIII:C) (local lab)/ PK: attività di coagulazione del fattore VIII (FVIII:C) (laboratorio locale)	59

Immunogenicity: Neutralizing Antibodies (Ab) to FVIII (local lab)/ Immunogenicità: anticorpi neutralizzanti (Ab) per FVIII (laboratorio locale)	59
Immunogenicity: Neutralizing Ab to VWF:Rco (local lab)/ Immunogenicità: anticorpi neutralizzanti per VWF:Rco (laboratorio locale)	55
Immunogenicity: Neutralizing Ab to VWF:CB (local lab)/ Immunogenicità: anticorpi neutralizzanti per VWF:CB (laboratorio locale)	55
Immunogenicity: Neutralizing Ab to VWF:FVIII (local lab)/ Immunogenicità: anticorpi neutralizzanti per VWF:FVIII (laboratorio locale)	55
Immunogenicity: Binding Ab to VWF and FVIII (local lab)/ Immunogenicità: anticorpi leganti a VWF e FVIII (laboratorio locale)/ Immunogenicità: anticorpi neutralizzanti per VWF:FVIII (laboratorio locale)	59
Immunogenicity: Binding Ab to CHO Protein (local lab)/ Immunogenicità: anticorpi leganti alle proteine CHO (laboratorio locale)	42
Immunogenicity: Binding Ab to rFurin (local lab)/ Immunogenicità: anticorpi leganti a rFurina (laboratorio locale)	57
Immunogenicity: Binding Ab to Murine IgG (local lab)/ Immunogenicità: anticorpi leganti a IgG murina (laboratorio locale)	46
Clotting; factor VIII, Von Willebrand's factor, multimetric analysis (local lab)/ Coagulazione; fattore VIII, fattore di Von Willebrand, analisi multimetrica (laboratorio locale)	103
Coagulation and fibrinolysis, functional activity, ADAMTS-13, each analyte (local lab)/ Coagulazione e fibrinolisi, attività funzionale, ADAMTS-13, ciascun analita (laboratorio locale)	57
Soluble P-Selectin (sP-Selectin) (local lab)/ P- selectina solubile (sP- Selectina) (laboratorio locale)	16
Fibrin degradation products, D-dimer (local lab)/ Prodotti di degradazione della fibrina, D-dimero (laboratorio locale)	26
anti-VWF IgE antibody (local lab)/ Anticorpo anti- VWF IgE (laboratorio locale)	79
Serum pregnancy, gonadotropin chorionic (hCG) (BetahCG); quantitative	23
Test di gravidanza su siero, gonadotropina corionica umana (hCG) (Beta- hCG); quantitativo	
Collection of urine/ Raccolta delle urine	12
Urinalysis, by dip stick or tablet reagent; automated (local lab)/ Analisi delle urine, con stick o reagente in compresse; automatico (laboratorio locale)	8

Urine pregnancy, gonadotropin chorionic (hCG) (BetahCG); qualitative/ Test di gravidanza sulle urine, gonadotropina corionica umana (hCG) (Beta-hCG); qualitativo	20
Blood draw for IR/PK (as applicable)/ Prelievo di sangue per analisi IR/PK (come applicabile)	24
Electrocardiogram, 12 Lead ECG - Triplicate; Includes tracing, interpretation and report Elettrocardiogramma, ECG a 12 derivazioni - in triplicato; include tracciato, interpretazione e refertazione	88
EQ-5D (adult / parent-proxy version as applicable)/ Questionario EuroQol a 5 dimensioni (EQ-5D, versione per adulti/genitore- rappresentante, ove applicabile)	36
Short Form General Health Survey (SF-36)/ Questionario abbreviato sullo stato di salute generale (SF-36)	26
Von Willebrand Impact Questionnaire (V-WIQ)/ Questionario Von Willebrand sull'impatto (V-WIQ)	6
Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)/ Questionario di soddisfazione terapeutica sui farmaci (TSQM)	20
Surgeon - Per Hour /Chirurgo tariffa oraria	122
PedsQL	6
Visual Analog Scale (VAS), simple/ Scala analogica visiva (VAS), semplice	6

AORN [Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale] Santobono Pausilipon Payee details/coordinate bancarie

Payee Name Nome del beneficiario	A.O.R.N. SANTOBONO-PAUSILIPON
Payee Address Indirizzo del Beneficiario	Filiale di "Napoli via Verdi 18/D" (Filiale Tesoriera)
Bank Name Nome della banca	UniCredit S.p.A
Bank account/IBAN	IT48V0200803443000106210897
Swift Code Codice SWIFT/BIC	UNCRITM1S99
VAT N°/P. IVA	<u>06854100630</u>