

<u>EMENDAMENTO 1 AL CONTRATTO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA</u> “Sperimentazione di fase 3, randomizzata, a 2 bracci, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllata con placebo, per valutare l’efficacia e la sicurezza del metotrexato per via sottocutanea rispetto al placebo nella dermatite atopica da moderata a grave” Codice protocollo: MC-MTX.18/AD Acronimo: METOXA	<u>AMENDMENT 1 TO THE CLINICAL TRIAL AGREEMENT</u> “A phase 3, randomised, 2-arm, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of subcutaneous methotrexate versus placebo in moderate to severe atopic dermatitis” Protocol code: MC-MTX.18/AD Acronym: METOXA
Il presente Emendamento n. 1 (“Emendamento n. 1”) al Contratto di Sperimentazione Clinica, stipulato da e tra:	This Amendment no. 1 (“Amendment no. 1”) to the Clinical Trial Agreement, executed by and between:
l'Azienda USL Toscana Centro (d'ora innanzi denominata “Ente”), con sede legale in Firenze, P.zza Santa Maria Nuova, 1 – 50122 Firenze C.F./P.I. 06593810481, in persona del Legale Rappresentante, Ing. Valerio Mari, in qualità di Direttore Generale, che ha munito di idonei poteri di firma del presente atto il Direttore Staff della Direzione Sanitaria Dr.ssa Silvia Guarducci (d'ora innanzi denominato “Delegato”)	The Central Tuscany Healthcare Trust (Azienda USL Toscana Centro, hereinafter the “Entity”), headquartered in Florence, Piazza Santa Maria Nuova no.1, 50122 Florence, Tax Code and VAT no. 06593810481, through its Legal Representative engineer Valerio Mari, in the capacity of General Director, who has granted the Staff Director of Medical Directorate Dr. Silvia Guarducci (hereinafter “Delegate”), the powers to sign this agreement
e	and
“Dipartimento di Scienze della Salute dell’Università degli Studi di Firenze” con sede legale in Viale Pieraccini, 6, Firenze, codice fiscale e partita IVA 01279680480 (d'ora innanzi denominato “Dipartimento”) nella persona della Direttrice Vilma Pinchi	“Department of Health Sciences, University of Florence” with registered office in Viale Pieraccini, 6, Florence, Tax Code and VAT no. 01279680480 (hereinafter “Department”) in the name of Department Director Prof. Vilma Pinchi
e	and
Premier Research Group S.L.U. , con sede legale in Spagna, presso Calle Camino de la Zarzuela 19, 28023 Madrid, C.F. n. B84664655, in persona del Legale Rappresentante Sig.ra Andrea Ochoa Andrés, (d'ora innanzi denominata "CRO"), che agisce in nome e per conto di medac, con sede legale in Theaterstraße 6 22880 Wedel, Germania (d'ora innanzi denominata "Promotore"), in forza di idonea delega conferita in data 22 settembre 2023;	Premier Research Group S.L.U., with registered offices in Spain, at Calle Camino de la Zarzuela 19, 28023 Madrid, Tax Code B84664655, with Legal Representative in the person of Ms. Andrea Ochoa Andrés (henceforth referred to as the “CRO”), acting in the name and on behalf of medac, with registered offices in Theaterstraße 6 22880 Wedel, Germany (henceforth referred to as the “Sponsor”), by virtue of the appropriate delegation conferred on September 22nd , 2023;

è efficace a partire dalla data dell'ultima sottoscrizione ("Data di decorrenza").	is effective as of the date of last signature ("Effective Date").
L'Ente, il Dipartimento e la CRO sono definiti, collettivamente, le "Parti" e ognuna di loro è una "Parte".	Together the Entity, Department and CRO are the "Parties" and each is a "Party".
PREMESSO CHE , le Parti hanno sottoscritto un Contratto di Sperimentazione Clinica per lo studio "Sperimentazione di fase 3, randomizzata, a 2 bracci, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllata con placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza del metotrexato per via sottocutanea rispetto al placebo nella dermatite atopica da moderata a grave", codice protocollo: MC-MTX.18/AD;	WHEREAS , the Parties have entered into a Clinical Trial Agreement for the study "A phase 3, randomized, 2-arm, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of subcutaneous methotrexate versus placebo in moderate to severe atopic dermatitis", protocol code: MC-MTX.18/AD;
PREMESSO CHE , le Parti desiderano emendare il Contratto secondo le condizioni e modalità esposte in questo Emendamento;	WHEREAS , the Parties desire to amend the Agreement on the terms and conditions set forth herein;
DI CONSEGUENZA, ORA , in considerazione dei patti e degli accordi reciproci contenuti nel presente documento, le Parti, intese ad essere giuridicamente vincolate, hanno sottoscritto il presente Emendamento n. 1 e accettano espressamente quanto segue:	NOW, THEREFORE , in consideration of the mutual covenants and agreements contained herein, the Parties, intending to be legally bound, have executed this Amendment no. 1 and expressly agree as follows:
1. Le Parti concordano di modificare il Contratto al fine di sostituire lo Sperimentatore Principale Prof.ssa Francesca Prignano (la SOS Malattie Cutanee Croniche e Terapie biologiche) con il Prof. Emiliano Antiga (la SOS Dermatologia Speciale Medica) presso il Presidio Ospedaliero Palagi, a seguito di Emendamento Sostanziale cambio Sperimentatore Principale; tutti i riferimenti a "Responsabile della Sperimentazione" nel Contratto si riferiranno quindi al Prof. Emiliano Antiga. L'Emendamento Sostanziale cambio Sperimentatore Principale è stato approvato dal Comitato Etico Territoriale della Regione Siciliana nella seduta del 28 Ottobre 2024. Firmando questo Emendamento n. 1, il Prof. Emiliano Antiga conferma di aver ricevuto una copia del Contratto e accetta di agire come Sperimentatore Principale, assumendosi tutte le responsabilità e gli obblighi dello	1. The Parties agree to amend the Agreement in order to replace the Principal Investigator Prof. Francesca Prignano (Unit Chronic Skin Diseases and Biological Therapies) with Dr. Emiliano Antiga (Unit Special Medical Dermatology) at the Palagi Hospital, due to Substantial Amendment PI change; all references to the "Principal Investigator" in the Agreement will therefore refer to Pr. Emiliano Antiga. The Substantial Amendment PI change was approved by the Territorial Ethics Committee Sicily Region during the meeting held on 28 October 2024. By signing this Amendment no. 1, Pr. Emiliano Antiga confirms that he has received a copy of the Agreement and agrees to act as Principal Investigator, assuming all responsibilities and obligations of the Principal Investigator as set forth in the Agreement.

Sperimentatore Principale come stabilito nel Contratto.	
Fatto salvo quanto specificamente modificato ed emendato nel presente Emendamento, tutti i termini, le disposizioni e i requisiti contenuti nel Contratto restano invariati e pienamente validi ed efficaci.	Except as specifically modified and amended herein, all the terms, provisions and requirements contained in the Agreement remain unchanged and in full force and effect.
Il presente Emendamento 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 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, 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 viene assolta dal Promotore, tramite la CRO, mediante modulo F23 dell'Agenzia delle Entrate.	This Amendment is signed digitally in accordance with art.24 of L.D. 82/2005, as per the provision of art.15, paragraph 2bis of Law no.241/1990, as added by art.6, L.D. no.179 dated 18/10/2012, converted into Law no.22 dated 17/12/2012. The levies and taxes inherent and consequent to the execution of this Amendment, including the stamp duty on the digital original referred to in art.2 of Table Attachment A – tariff part I of PD no.642/1972 and the registration levy, must be paid in respect of applicable legislation. The stamp duty is paid by the Sponsor, through the CRO, by F23 form of the Revenue Agency.
Il presente Emendamento n.1 è stipulato in lingua italiana ed è tradotto in lingua inglese. In caso di difformità tra la versione italiana e quella inglese, prevale la versione in lingua italiana.	This Amendment no.1 is stipulated in Italian and translated into English. In case of discrepancies between the Italian and English versions, the Italian version will prevail.
[segue pagina delle firme]	[signature page follows]

A TESTIMONIANZA DI QUANTO SOPRA, le Parti hanno fatto perfezionare il presente Emendamento tramite i propri rappresentanti debitamente autorizzati alla Data di decorrenza.	IN WITNESS THEREOF the Parties have caused this Amendment to be executed by their duly authorized representatives as of the Effective Date.
---	---

Per la CRO / On behalf of CRO

Il Rappresentante legale o suo delegato / The Legal Representative or his/her deputy
Sig.ra/Ms. Andrea Ochoa Andrés

Data e Firma / Date and Signature _____

Per l'Ente / On behalf of the Entity

Il Legale Rappresentante o suo delegato / The Legal Representative or his/her deputy
Direttrice Staff Direzione Sanitaria/ Director of the Health Department Staff
Dr.ssa Silvia Guarducci

Data e Firma / Date and Signature _____

Per il Dipartimento / On behalf of the Department

Il Legale Rappresentante o suo delegato / The Legal Representative or his/her deputy
Prof.ssa Vilma Pinchi

Data e Firma / Date and Signature _____

Approved by Site Contracts
OP – 20-November-2024



**Per presa visione e accettazione, lo Sperimentatore Principale Dr. Emiliano Antiga / For
acknowledgment and acceptance, the Principal Investigator Dr. Emiliano Antiga**

Data e Firma / Date and Signature _____