

AMENDMENT N.3 TO THE AGREEMENT FOR THE CONDUCT OF THE CLINICAL TRIAL	EMENDAMENTO N.3 AL CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA
This Amendment no. 3 to the Agreement (hereinafter " Amendment No. 3 ") is stipulated	Il presente emendamento al Contratto (di seguito " Emendamento n. 3 ") viene stipulato
BETWEEN	TRA
ICON Clinical Research Limited with registered office in South County Business Park, Leopardstown, Dublin 18, Ireland, VAT no. IE 8201978R (hereinafter " ICON "), represented by the delegated attorney Dott. Francesco Falcicchio, acting in the name and on behalf of Takeda Development Center Americas, Inc. (" Takeda ") (" Sponsor "), by virtue of a suitable delegation conferred on November 2, 2021.	ICON Clinical Research Limited con sede legale in South County Business Park, Leopardstown, Dublino 18, Irlanda, Partita IVA n. IE 8201978R (di seguito " ICON "), rappresentata dal procuratore delegato Dott. Francesco Falcicchio, , che agisce in nome e per conto di Takeda Development Center Americas, Inc. (" Takeda ") (" Sponsor "), in forza di idonea delega conferita in data 2 novembre 2021.
ON ONE HAND,	DA UNA PARTE,
AND	E
Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione (ARNAS) "G. Brotzu" , with registered office in Piazzale A. Ricchi n. 1, 09121 Cagliari, Italy, Tax Code and VAT no. 02315520920, in the person of the Legal Representative, Dr. Maurizio Marcias, as	L'Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione (ARNAS) "G. Brotzu" , con sede legale in Piazzale A. Ricchi n. 1, 09121 Cagliari, Italia, C.F. e P. IVA n. 02315520920, in persona del Legale Rappresentante, Dott. Maurizio Marcias, in qualità di Direttore Generale (di seguito per brevità " Azienda ")

General Manager (hereinafter " Hospital " for brevity)	
ON THE OTHER HAND,	DALL'ALTRA PARTE,
WHEREAS	PREMESSO CHE
ICON and the Azienda U.S.L. n.8 Cagliari/Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" entered into a clinical trial Agreement entitled "A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma", (hereinafter " Trial ") dated 3 September 2013 and as subsequently amended by way of Amendment No. 1 to the agreement on 28 August 2017 and again with Amendment No. 2 to the agreement on 3 December 2019 (hereinafter collectively the ' Agreement ')	ICON e l'Azienda U.S.L. n.8 Cagliari/Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" hanno stipulato un Contratto per la conduzione della sperimentazione clinica denominata "Studio di Fase 3, randomizzato, in aperto su A+AVD rispetto ad ABVD come terapia di prima linea in pazienti affetti da Linfoma di Hodgkin classico in stadio avanzato" (di seguito Sperimentazione) in data 03 settembre 2013 e successivamente modificato con l'Emendamento n. 1 al contratto il 28 agosto 2017 e ancora con l'Emendamento n. 2 al contratto il 3 dicembre 2019 (di seguito collettivamente il " Contratto ")
NOW, THEREFORE, IN CONSIDERATION OF THE PREMISES AND MUTUAL PROMISES AND UNDERTAKINGS HEREIN CONTAINED, THE PARTIES HERETO AGREE AS FOLLOWS:	CIÒ PREMESSO, IN CONSIDERAZIONE DELLE STRUTTURE E DELLE RECIPROCHE PROMESSE NONCHÉ DEGLI IMPEGNI CONTENUTI NEL PRESENTE DOCUMENTO, LE PARTI CONCORDANO QUANTO SEGUE:
The Parties wish to amend the Agreement following: 1. Change of Sponsor from Millennium to	Le Parti desiderano integrare il Contratto a seguito di:

<p>Takeda (as defined below)</p> <p>2. Change of Hospital Name</p> <p>3. Change of Principal Investigator</p>	<p>1. Cambio Sponsor da Millenium a Takeda (come definite di seguito)</p> <p>2. Cambio denominazione dell’Azienda</p> <p>3. Cambio dello Sperimentatore Principale.</p>
<p>1. On 04 March 2022 (“Assignment Date”) the Ethics Committee approved transfer of Trial sponsorship from Millennium Pharmaceuticals, Inc. (“Millennium”) to Takeda Development Center Americas, Inc. (“Takeda”). As of the Assignment Date, Takeda has assumed all of Millennium’s rights, duties, obligations, and liabilities under the Agreement and all references to “Sponsor” under the Agreement shall be deemed to refer to Takeda instead of Millennium. In this regard, please note that as of the Assignment Date:</p> <p>1.1 Legal Notices</p> <p>All legal notices to Sponsor which up to the Assignment Date should have been sent to Millennium should now be sent to:</p>	<p>1. In data 04 marzo 2022 (“Data di Assegnazione”) il Comitato Etico ha approvato il trasferimento della sponsorizzazione della Sperimentazione da Millennium Pharmaceuticals, Inc. (“Millennium”) a Takeda Development Center Americas, Inc. (“Takeda”). Alla Data di Assegnazione, Takeda ha assunto tutti i diritti, i doveri, gli obblighi e le responsabilità di Millennium ai sensi del Contratto e tutti i riferimenti allo "Sponsor" nell'ambito del Contratto saranno considerati riferiti a Takeda anziché a Millennium. Al riguardo, si segnala che alla Data di Assegnazione:</p> <p>1.1 Note legali</p> <p>Tutte le comunicazioni legali per lo Sponsor che fino alla Data di Assegnazione avrebbero dovuto essere inviate a Millennium dovrebbero ora essere inviate a:</p>

<p>Takeda Development Center Americas, Inc., located at 95 Hayden Avenue Lexington, Massachusetts 02421, USA</p> <p>1.2 The Long Term Follow up period of all subjects is extended to 10 (ten) years after the last Trial drug dosing in the entire Study (21 Jan 2016), irrespective of the date of the last Trial drug received at this Trial site. This is to clarify the already approved and implemented changes that were approved with Protocol amendment 08. All Long Term Follow Up is expected to be ongoing until January 2026. This Amendment No. 3 ensures all Follow Up activities conducted at the Hospital are covered by the rates as currently set out in the Agreement until January 2026.</p>	<p>Takeda Development Center Americas, Inc., con sede in 95 Hayden Avenue Lexington, Massachusetts 02421, USA</p> <p>1.2 Il periodo di follow-up a lungo termine di tutti i soggetti è esteso a 10 (dieci) anni dopo l'ultima somministrazione di farmaco sperimentale nell'intera Sperimentazione (21 gennaio 2016), indipendentemente dalla data dell'ultima somministrazione di farmaco sperimentale ricevuta presso questo centro di Sperimentazione. Questo per chiarire le modifiche già approvate e implementate che sono state approvate con l'emendamento 08 del Protocollo. Tutti i follow-up a lungo termine dovrebbero essere in corso fino a gennaio 2026. Questo Emendamento n. 3 garantisce che tutte le attività di follow-up condotte presso l'Azienda siano coperte dalle tariffe attualmente previste nel Contratto in vigore fino a gennaio 2026.</p>
<p>2. With the regional law n. 24 of 11 September 2020, the "Azienda Ospedaliera G. Brotzu" changed its name to ARNAS (Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione) "G. Brotzu". It is therefore necessary to change in the header of the Agreement the name of the contracting</p>	<p>2. Con la legge regionale n. 24 dell'11 settembre 2020, l'Azienda Ospedaliera "G. Brotzu" ha modificato la sua denominazione in ARNAS (Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione) "G. Brotzu". Si rende dunque necessario modificare nell'intestazione del</p>

<p>company in Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione (ARNAS) "G. Brotzu", with registered office in Piazzale A. Ricchi 1 - 09121 - Cagliari (Italy), C.F. and VAT number 02315520920.</p>	<p>Contratto la denominazione dell'azienda contraente in Azienda di Rilievo Nazionale ed Alta Specializzazione (ARNAS) "G. Brotzu", con sede legale in Piazzale A. Ricchi 1 - 09121 - Cagliari (Italy), C.F. e P. IVA 02315520920.</p>
<p>3. From the 5 April 2023 (hereinafter "Replacement Date"), through an acknowledgment from the Ethic Committee, the Agreement is hereby revised to replace Dr Stefania Massida with Dr. Valeria Oggianu (hereinafter "New Principal Investigator") as the Principal Investigator. The Parties agree that:</p> <p>(i) any and all references to Dr Stefania Massida in the Agreement shall be deleted and replaced with the name, Dr. Valeria Oggianu;</p> <p>(ii) all references to Principal Investigator in the Agreement shall be deemed to refer to the New Principal Investigator;</p> <p>(iii) by her execution of this Amendment No. 3, the New Principal Investigator confirms that he/she has received a copy of the Agreement and agrees to be bound to its terms and conditions and act as Principal</p>	<p>3. A partire dal 5 aprile 2023 (di seguito "Data della Sostituzione"), tramite presa d'atto del Comitato Etico, il Contratto è rivisto per sostituire la Dott.ssa Stefania Massida con la Dott.ssa Valeria Oggianu (di seguito "Nuovo Sperimentatore Principale") come Sperimentatore Principale. Le Parti convengono che:</p> <p>(i) tutti i riferimenti alla Dott.ssa Stefania Massida nel Contratto saranno cancellati e sostituiti con il nome della Dott.ssa Valeria Oggianu;</p> <p>(ii) tutti i riferimenti allo Sperimentatore Principale nel Contratto si intendono riferiti al Nuovo Sperimentatore Principale;</p> <p>(iii) con l'esecuzione del presente Emendamento n. 3, il Nuovo Sperimentatore Principale conferma di aver ricevuto una copia del Contratto e accetta di essere vincolato ai suoi termini e condizioni e di</p>

<p>Investigator, assuming all rights, responsibilities and obligations of the Principal Investigator under the Agreement;</p> <p>(iv) by executing this Amendment No. 3, Dr Stefania Massida is hereby released from all responsibilities and obligations under the Agreement, except for those responsibilities and obligations which survive expiration or termination of the Agreement.</p> <p>In all other respects the terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect.</p>	<p>agire come Sperimentatore Principale, assumendo tutti i diritti, le responsabilità e gli obblighi dello Sperimentatore Principale ai sensi del Contratto;</p> <p>(iv) con la sottoscrizione del presente Emendamento n. 3, la Dott.ssa Stefania Massida è sollevata da tutte le responsabilità e gli obblighi previsti dal Contratto, ad eccezione di quelle responsabilità e obblighi che sopravvivono alla scadenza o alla risoluzione del Contratto.</p> <p>Per tutti gli altri aspetti, i termini e le condizioni del Contratto rimarranno in vigore a tutti gli effetti.</p>
<p>IN WITNESS WHEREOF, the Parties have, by their duly empowered representatives, digitally signed this Amendment No. 3 in accordance with Article 24 of Legislative Decree 82 /2005, in accordance with the provisions of Article 15 paragraph 2bis of Law 241/1990 as supplemented by Article 6, Decree Law 18 October 2012, no. 179, converted into Law no. 22 of 17 December 2012.</p> <p>The stamp duty is paid electronically by ICON Holdings Clinical Research International Limited</p>	<p>AD ATTESTAZIONE DI QUANTO SOPRA, le Parti hanno provveduto a far sottoscrivere il presente Emendamento n. 3 dai rispettivi rappresentanti debitamente autorizzati 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 ottobre 2012, n. 179, convertito in Legge 17 dicembre 2012 n. 22.</p> <p>L'imposta di bollo viene assolta in modo virtuale da ICON Holdings Clinical Research</p>

Imposta di bollo assolta in modo virtuale ICON Holdings Clinical Research International Limited, con sede legale in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano protocollata in data 14 giugno 2023 sul Registro Ufficiale con il numero 203622)/Stamp duty is paid electronically by ICON Holdings Clinical Research International Limited, with registered office in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to art. 15 of the Presidential Decree (D.P.R.) 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan registered on 14-June-2023 on the Official Register with number 203622).

<p>– Italian Branch, with registered office in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of ICON, pursuant to art. 15 of the Presidential Decree (D.P.R.) 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan registered on 14-June-2023 on the Official Register with number 203622).</p>	<p>International Limited – Italian Branch, con sede legale in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana di ICON, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano protocollata in data 14 giugno 2023 sul Registro Ufficiale con il numero 203622).</p>
<p>IN WITNESS WHEREOF, the parties have executed this Amendment No. 3 and it shall be effective from the date of signature of the Agreement.</p>	<p>IN FEDE DI CHE, le parti hanno sottoscritto il presente Emendamento n. 3, che avrà effetto a partire dalla data di firma del Contratto.</p>
<p>[Remainder of page intentionally left blank – signature page follows]</p>	<p>[Il resto della pagina è stato lasciato intenzionalmente vuoto - segue pagina delle firme</p>

Imposta di bollo assolta in modo virtuale ICON Holdings Clinical Research International Limited, con sede legale in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milano, Italia, affiliata italiana della CRO, ex art. 15 del D.P.R. 642 del 1972 (Autorizzazione Agenzia delle Entrate di Milano protocollata in data 14 giugno 2023 sul Registro Ufficiale con il numero 203622)/Stamp duty is paid electronically by ICON Holdings Clinical Research International Limited, with registered office in Via Benigno Crespi 19, 20159 Milan, Italy, Italian affiliate of the CRO, pursuant to art. 15 of the Presidential Decree (D.P.R.) 642 of 1972 (Authorization of the Revenue Agency of Milan registered on 14-June-2023 on the Official Register with number 203622).

<p>For the l'ARNAS "G.Brotzu"</p> <p>The General Manager</p> <p>Dr. Maurizio Marcias</p> <p>Digitally signed</p> <p>For acceptance and acknowledgement</p> <p>PRINCIPAL INVESTIGATOR:</p> <p>Dr. Valeria Oggianu</p> <p>Digitally signed</p>	<p>Per l'ARNAS "G.Brotzu"</p> <p>Il Direttore Generale</p> <p>Dott. Maurizio Marcias</p> <p>Firmato digitalmente</p> <p>Per accettazione e presa visione</p> <p>SPERIMENTATORE PRINCIPALE:</p> <p>Dott.ssa Valeria Oggianu</p> <p>Firmato digitalmente</p>
<p>For ICON Clinical Research Limited</p> <p>The delegated attorney</p> <p>Dr. Francesco Falcicchio</p> <p>Digitally signed</p>	<p>Per ICON Clinical Research Limited</p> <p>Il procuratore delegato</p> <p>Dott. Francesco Falcicchio</p> <p>Firmato digitalmente</p>