

AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA MEYER IRCCS

Determina del Dirigente n. 232 del 27-06-2024

Proposta n. 665 del 2024

Oggetto: SPERIMENTAZIONE CLINICA PROFIT DENOMINATA “STUDIO DI FASE 3 IN APERTO, VOLTO A VALUTARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA A LUNGO TERMINE DI ELEXACAFOTOR/TEZACAFOTOR/IVACAFOTOR IN SOGGETTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA CON GENOTIPI CFTR NON-F508DEL”, CODICE PROT. VX21-445-125 – APPROVAZIONE EMENDAMENTO N. 2 AL CONTRATTO

Dirigente: FERRIGNO MARIANGELA

Struttura Dirigente: RESPONSABILE AFFARI GENERALI E SVILUPPO

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA MEYER I.R.C.C.S.
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
Viale Pieraccini, 24 - 50139 FIRENZE
C.F. P.Iva 02175680483

DISPOSIZIONE DIRIGENZIALE

Oggetto	Sperimentazione clinica
Contenuto	SPERIMENTAZIONE CLINICA PROFIT DENOMINATA “STUDIO DI FASE 3 IN APERTO, VOLTO A VALUTARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA A LUNGO TERMINE DI ELEXACAFITOR/TEZACAFITOR/IVACAFITOR IN SOGGETTI AFFETTI DA FIBROSI CISTICA CON GENOTIPI CFTR NON-F508DEL”, CODICE PROT. VX21-445-125 – APPROVAZIONE EMENDAMENTO N. 2 AL CONTRATTO

Area Tecnico Amm.va	AREA TECNICO AMMINISTRATIVA
Coord. Area Tecnico Amm.va	BINI CARLA
Struttura	AFFARI GENERALI E SVILUPPO
Dirigente Proponente	MARIANGELA FERRIGNO
Responsabile del procedimento	ALESSIO FABBIANO
Immediatamente Esecutiva	SI

Conti Economici			
Spesa prevista	Conto Economico	Codice Conto	Anno Bilancio

Estremi relativi ai principali documenti contenuti nel fascicolo		
Allegato	N° di pag.	Oggetto
1	14	Emendamento n. 2 al contratto



IL RESPONSABILE S.O.C. AFFARI GENERALI E SVILUPPO

(Dr.ssa Mariangela Ferrigno)

Richiamati:

- il Decreto Legislativo n. 502 del 30.12.1992 e successive modifiche ed integrazioni, recante “*Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell’art.1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421*”;
- il Decreto Legge n. 75 del 22 .06.2023, così come modificato dalla Legge n. 112 del 10.08.2023, recante “*Disposizioni urgenti in materia di organizzazione delle pubbliche amministrazioni, di agricoltura, di sport, di lavoro e per l’organizzazione del Giubileo della Chiesa cattolica per l’anno 2025*” ed in particolare l’art. 8-bis, contenente “*Disposizioni in materia di dirigenza sanitaria, amministrativa, professionale e tecnica del Servizio sanitario nazionale*”;
- la Legge Regionale Toscana n. 40 del 24.02.2005 e successive modifiche ed integrazioni, di “*Disciplina del Servizio Sanitario Regionale*”;
- la Legge Regionale Toscana n. 12 del 16.03.2023 e successive modifiche ed integrazioni “*Disposizioni in materia di istituti di ricovero e cura a carattere scientifico pubblici. Modifiche alla l.r. 40/2005*” con la quale si è proceduto alla disciplina degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico di diritto pubblico ed in particolare l’art. 13 con il quale sono state dettate le “*Disposizioni transitorie per il passaggio da Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer ad Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS...*”;

Dato atto che:

- con deliberazione del Direttore Generale n. 443 del 23.09.2022 l’A.O.U. Meyer ha disposto la presa d’atto del Decreto del Ministero della Salute del 02.08.2022, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 200 del 27.08.2022, con cui l’Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer è stata riconosciuta Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (I.R.C.C.S.), per la disciplina di pediatria;
- con deliberazione del Direttore Generale n. 286 del 09.05.2024 è stato adottato ai sensi dell’art. 50 novies comma 3 della L.R.T. 40/2005 e s.m.i., a seguito dei pareri favorevoli della Giunta Regionale e del Ministero della Salute, il Regolamento di organizzazione e funzionamento dell’A.O.U. Meyer I.R.C.C.S.;
- con deliberazione del Direttore Generale n. 296 del 10.05.2024 è stato approvato il nuovo assetto organizzativo dell’A.O.U. Meyer I.R.C.C.S. e che il nuovo organigramma avrà decorrenza dal 01 luglio 2024;

Dato atto altresì che nelle more della decorrenza del nuovo organigramma, continuano ad applicarsi le seguenti disposizioni organizzative:

- deliberazione del Direttore Generale n. 55 del 01.02.2021 con cui sono stati assunti i primi provvedimenti attuativi in relazione alla conferma/riassetto delle strutture complesse e semplici dotate di autonomia ed al conferimento dei relativi incarichi di direzione;
- deliberazione del Direttore Generale n. 56 del 01.02.2021 con cui sono state assunte determinazioni attuative del nuovo Atto aziendale in relazione alla conferma/riassetto delle strutture Dipartimentali e/o a valenza dipartimentale, delle Aree Funzionali Omogenee,



dell'Area Servizi dell'Ospedale, dell'Area dei Diritti del Bambino, dell'Area Tecnico Amministrativa ed al conferimento di relativi incarichi di direzione;

- deliberazione del Direttore Generale n. 92 del 15.02.2021 con cui si è provveduto ad assumere ulteriori disposizioni attuative relative all'organizzazione dell'A.O.U. Meyer in ordine alle Strutture semplici Intrasoc, Unità Professionali, Uffici e Incarichi professionali;

Richiamata la deliberazione del Direttore Generale n. 470 dell'8.11.2017, successivamente integrata con la deliberazione n. 211 del 30.04.2020, con la quale si è provveduto, a seguito delle azioni di sistematizzazione dell'organizzazione aziendale, alla declaratoria delle attività attribuite e/o delegate dal Direttore Generale ai singoli Responsabili delle Strutture Organizzative dello Staff della Direzione Generale, dello Staff della Direzione Amministrativa e dell'Area Tecnico Amministrativa, anche ai fini dell'adozione degli atti gestionali;

Dato atto che il Responsabile della S.O.C. Affari Generali e Sviluppo, Dr.ssa Mariangela Ferrigno, con riferimento alla presente procedura, attesta la regolarità amministrativa e la legittimità dell'atto;

Ricordato:

- che con disposizione dirigenziale n. 406 del 24.10.2022 questa Azienda, previo parere favorevole del Comitato Etico Pediatrico della Regione Toscana in data 11.10.2022, ha autorizzato la conduzione della sperimentazione clinica farmacologica profit denominata "Studio di fase 3 in aperto, volto a valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in soggetti affetti da fibrosi cistica con genotipi CFTR non- F508del", codice prot. VX21-445-125, presso la SOSA Fibrosi Cistica di questa Azienda, sotto la responsabilità del Dr. Giovanni Taccetti;
- che il contratto per l'esecuzione dello studio su citato è stato stipulato in data 07.12.2022 con Vertex Pharmaceuticals Incorporated, promotore dello studio;
- che con disposizione dirigenziale n. 423 del 30.11.2023 è stato approvato l'Emendamento n. 1 al contratto della su citata sperimentazione al fine di includere nel comodato d'uso gratuito un nuovo strumento (spirometro);

Atteso che il promotore dello studio ha presentato un emendamento sostanziale al protocollo di studio che comporta, tra gli altri, l'aggiornamento del budget di studio per includervi le nuove procedure aggiuntive e per aggiornare la sede legale in Unione Europea del medesimo promotore;

Considerato che, al fine di aggiornare il contratto dello studio con le suddette modifiche, si rende necessario integrare il contratto originario con un Emendamento n. 2, il cui schema è allegato al presente atto a formarne parte integrante e sostanziale;

Dato atto che il Comitato Etico competente ha approvato l'emendamento sostanziale al protocollo dello studio di cui trattasi che recepisce anche le modifiche che impattano sul contratto dello studio;

Ritenuto, pertanto, di prendere atto del parere favorevole espresso dal Comitato Etico competente all'emendamento sostanziale al protocollo dello studio in oggetto e di stipulare l'Emendamento n. 2 al contratto dello studio medesimo secondo lo schema che, quale allegato N. 1 al presente atto, ne forma parte integrante e sostanziale;

Verificato che dal presente atto non derivano oneri economici a carico dell'AOU Meyer IRCCS;

Considerato che il Responsabile del Procedimento, individuato ai sensi della Legge n. 241/1990 nella persona del Dr. Alessio Fabbiano, sottoscrivendo l'atto attesta che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è legittimo;



DISPONE

Per quanto esposto in narrativa che espressamente si richiama,

1. Di approvare lo schema dell'Emendamento n. 2 al contratto dello studio in oggetto per aggiornarne il budget alla nuova versione del protocollo di studio, a seguito dell'approvazione da parte del Comitato Etico competente, e per aggiornare la sede legale in Unione Europea del promotore Vertex Pharmaceuticals Incorporated.
2. Di stipulare il su citato Emendamento n. 2 con Vertex Pharmaceuticals Incorporated che, allegato N. 1 al presente provvedimento, ne forma parte integrante e sostanziale.
3. Di precisare che dal presente atto non derivano oneri economici a carico dell'AOU Meyer IRCCS.
4. Di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale ai sensi dell'art. 42, comma 2, della L.R.T. n. 40/2005 contemporaneamente all'inoltro all'albo di pubblicità degli atti di questa A.O.U. Meyer I.R.C.C.S.
 - 1)

IL RESPONSABILE S.O.C. AFFARI GENERALI E SVILUPPO

(Dr.ssa Mariangela Ferrigno)

**AMENDMENT no. 2 TO CLINICAL STUDY AGREEMENT
EMENDAMENTO n. 2 AL CONTRATTO PER STUDIO CLINICO**

Protocol Number:	Numero di protocollo:	VX21-445-125
Protocol Version:	Versione del Protocollo	28 February 2024 (Version 2.2)
Protocol Title:	Titolo del protocollo:	<p><i>“A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes”</i></p> <p><i>“Studio di fase 3 in aperto, volto a valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in soggetti affetti da fibrosi cistica con genotipi CFTR non-F508del.”</i></p>
Principal Investigator:	Sperimentatore principale:	Prof. Giovanni Taccetti
Institution:	Ente:	Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS
Site:	Centro:	801
Agreement Type:	Tipo di contratto:	Amendment/Emendamento – Italy/Italia

<p>This Amendment no. 2 (“Amendment”), effective as of the day of the last signature, (the “Effective Date”) is intended to and does amend the Clinical Study Agreement for the clinical trial VX21-445-125 (the “Agreement”), executed between</p> <p>Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA (“Vertex” or “Sponsor”),</p> <p>and</p> <p>the Meyer Children's University Hospital IRCCS (“Institution”), based in Viale Gaetano Pieraccini 24, 50139 Firenze (Italy), tax code/VAT number 02175680483, represented by General Affairs and Development Department Manager Dr. Mariangela Ferrigno, delegated to sign the present deed by General Manager with resolution n. 470 of 8th November 2017 and domiciled for the purposes of this agreement at the same Hospital offices,</p> <p>each a “Party” and collectively the “Parties”).</p>	<p>Il presente Emendamento n. 2 (“Emendamento”), efficace a decorrere dall'ultima firma, (la “Data di efficacia”) è volto a modificare e modifica il Contratto per lo studio clinico protocollo VX21-445-125 (il “Contratto”) stipulato tra</p> <p>Vertex Pharmaceuticals Incorporated, con sede presso 50 Northern Avenue, Boston, Massachusetts 02210, USA (“Vertex” o “Promotore”),</p> <p>e</p> <p>Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS (“Ente”) con sede in Viale Gaetano Pieraccini 24, 50139 Firenze (Italia), C.F./P.I 02175680483, nella persona del Responsabile della S.O.C. Affari Generali e Sviluppo Dott.ssa Mariangela Ferrigno, delegata alla firma del presente atto dal Direttore Generale con deliberazione n. 470 del 08.11.2017 e domiciliata per la carica presso la sede dell’Azienda stessa,</p> <p>ciascuno, una “Parte”, e collettivamente, le “Parti”).</p>
<p><u>Background.</u> Vertex and Institution entered into the Clinical Study Agreement dated on December 7, 2022 and further amended on December 11, 2023 in connection with the participation of the Institution in the</p>	<p><u>Contesto.</u> Vertex e l’Ente hanno stipulato il Contratto per studio Clinico in data 7 Dicembre 2022 e successivamente emendato in data 11 dicembre 2023 in relazione alla partecipazione dell’Ente allo studio di</p>

<p>clinical research study VX21-445-125, ("Study") with Prof. Giovanni Taccetti as principal investigator ("Principal Investigator") for the Study.</p>	<p>ricerca VX21-445-125 (lo "Studio"), in cui il prof. Giovanni Taccetti è sperimentatore principale ("Sperimentatore Principale") per lo Studio.</p>
<p>Whereas, the purpose of this Amendment is to amend the Agreement to modify the budget to include a part B in this study to reflect new procedures required by a Protocol amendment and update the legal address of Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited.</p>	<p>Premesso che, lo scopo del presente Emendamento è di modificare il Contratto per modificare il budget per includere una parte B in questo studio, in modo da riflettere le nuove procedure richieste da una modifica del Protocollo e aggiornare l'indirizzo legale di Vertex Pharmaceuticals (Irlanda) Limited.</p>
<p>Now Therefore, in consideration of the mutual promises and covenants set forth herein, and other good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the parties agree to the following:</p> <p>Pursuant to Article 12.2 - Amendments of the Agreement, the Agreement is modified as follows:</p>	<p>Tutto ciò premesso, in considerazione degli accordi e impegni reciproci stabiliti nel presente documento e delle altre prestazioni corrispettive, la cui ricezione e adeguatezza sono quivi riconosciute, le parti convengono quanto segue:</p> <p>Ai sensi dell'Articolo 12.2 – Modifiche del Contratto, il Contratto è modificato come segue:</p>
<p>1. AMENDMENTS:</p>	<p>1. MODIFICHE:</p>
<p>a) The address of Vertex's legal representative in EU as stated in the Agreement whereas is hereby replaced from:</p> <p><i>"Vertex has appointed as legal representative in the EU in accordance to Article 74 of EC Regulation 536/2014: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited with the registered office at Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry, Dublin 9, D09 T665, Ireland "</i></p> <p>To:</p> <p><i>"Vertex has appointed as legal representative in the EU in accordance to Article 74 of EC Regulation 536/2014: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited with registered address at Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent, Dublin 9, D09 T665, Ireland."</i></p> <p>b) The Protocol cited above ("Protocol") has been amended and the new Protocol, version 2.2 and dated 28 February 2024, provides that additional procedures will be required to be performed on subjects. As a result of these additional procedures, which are listed below, the schedule of services to be provided and the Budget for the Study must be and hereby are amended as follows:</p>	<p>a) L'indirizzo del rappresentante legale di Vertex nell'UE indicato nelle premesse del Contratto è sostituito da</p> <p><i>"Vertex ha nominato come rappresentante legale nell'UE ai sensi dell'articolo 74 del Regolamento CE 536/2014: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited con sede legale presso Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry, Dublin 9, D09 T665, Ireland".</i></p> <p>A:</p> <p><i>"Vertex ha nominato il rappresentante legale nell'UE ai sensi dell'articolo 74 del Regolamento CE 536/2014: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited con sede legale presso Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent, Dublin 9, D09 T665, Irlanda."</i></p> <p>b) Il Protocollo sopra citato ("Protocollo") è stato modificato ed il nuovo Protocollo, versione 2.2 e datato 28 febbraio 2024, prevede l'esecuzione di ulteriori procedure sui soggetti. A causa di queste procedure aggiuntive, elencate di seguito, il programma dei servizi da fornire e il budget dello Studio devono essere modificati come segue:</p>

PART B BUDGET	PARTE B BUDGET
<p>Addition of Part B in the budget to provide 96 additional weeks of treatment. The attached budget will be part of the main budget as per the Agreement.</p>	<p>Aggiunta della Parte B nel budget per fornire 96 settimane aggiuntive di trattamento. Il budget allegato farà parte del budget principale previsto dal Contratto.</p>
2- GENERAL PROVISIONS:	2- DISPOSIZIONI GENERALI:
<p>a) All terms and conditions of the Agreement, as already modified by previous amendments, not expressly amended in this Amendment shall remain in full force and effect.</p>	<p>a) Tutti i termini e condizioni del Contratto, così come già modificato dai precedenti emendamenti, non espressamente modificati nel presente Emendamento rimarranno pienamente efficaci e in vigore.</p>
<p>b) All capitalized undefined terms used in this Amendment shall have the meaning assigned to such term in the Agreement.</p>	<p>b) Tutti i termini in maiuscolo non definiti utilizzati nel presente Emendamento avranno il significato loro attribuito nel Contratto.</p>
<p>c) This Amendment is signed by the Parties, with handwritten signature, two originals on stamped paper. Stamps are paid by the Sponsor. The taxes and duties inherent and consequent to the stipulation of this Amendment and the registration tax must be paid, in compliance with the applicable legislation.</p>	<p>c) Il presente Emendamento viene sottoscritto dalle Parti, con firma autografa, in numero due originali in carta bollata. I bolli sono a carico del Promotore. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Emendamento e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.</p>
<p>d) The parties agree that upon being signed and delivered by the parties, this Amendment shall become effective and binding and that such signed copies will constitute evidence of the existence of this Amendment.</p>	<p>d) Le Parti convengono che, una volta firmato e perfezionato dalle Parti, il presente Emendamento diventerà effettivo e vincolante e che tali copie firmate costituiranno la prova dell'esistenza del presente Emendamento.</p>
<p>e) The parties have caused their duly authorized representatives to sign this Amendment and acknowledge that they have consented to the terms of this Amendment as of the Effective Date set forth above.</p>	<p>e) Le Parti hanno sottoscritto il presente Emendamento per mezzo dei rispettivi rappresentanti debitamente autorizzati e riconoscono di aver acconsentito ai termini dello stesso a partire dalla Data di efficacia succitata.</p>
<p>f) Any changes to the budget related to Protocol v2.2 shall be deemed effective as of the date of Ethical Committee approval of Protocol v2.2, May 8, 2024. Any other changes shall be deemed effective as the Effective Date of this Amendment.</p>	<p>f) Le modifiche al budget relative al Protocollo v2.2 saranno considerate effettive a partire dalla data di approvazione del Protocollo v2.2 da parte del Comitato Etico Territoriale, 8 maggio 2024. Qualsiasi altra modifica sarà considerata effettiva dalla data di entrata in vigore del presente Emendamento.</p>

[SIGNATURE PAGE TO FOLLOW] / [PAGINA DELLE FIRME A SEGUIRE]

**AMENDMENT 2 TO CLINICAL STUDY AGREEMENT /
EMENDAMENTO N. 2 AL CONTRATTO DI STUDIO CLINICO**

[SIGNATURE PAGE] / [PAGINA DELLE FIRME]

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

By / Firmato da: _____

Name / Nome e cognome: Heidi Shea

Title: Executive Director, Vendor and Business Management/

Titolo: Direttore esecutivo, Vendor and Business Management

Date of Signature / Data della firma: _____

FOR THE INSTITUTION: Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS

By / Firmato da: _____

Name / Nome e cognome: Dott.ssa Mariangela Ferrigno

Title / Titolo: General Affairs and Development Department Manager / Responsabile S.O.C. Affari Generali e Sviluppo

Date of Signature / Data della firma: _____

Per presa visione e accettazione

PRINCIPAL INVESTIGATOR / SPERIMENTATORE PRINCIPALE

By signing below I attest that I have read and agree to abide by the terms of this Agreement. / Firmando qui di seguito dichiaro di aver letto e accettato di rispettare i termini del presente Contratto.

Name / Nome e cognome: Prof. Giovanni Taccetti

<i>[Appendix A to follow]</i>	<i>[Segue Appendice A]</i>
-------------------------------	----------------------------

Budget Table – VX21-445-125 (Part B)			
Visita	Visit	Total per Visit in €	Total per Visit with OH
Giorno 1 stesso giorno della Parte A, settimana 96 (Centro) <i>*Vedi opzione di pagamento alternativa a destra se non viene completata entro 1 giorno della Parte A sett. 96</i>	Day 1 same day as Part A Wk 96 Visit (clinic) <i>* See Alternative payment at right if not completed within 1 day of Part A Wk 96</i>	198.30	230.03
Settimane 4, 8, 16, 20, 28, 32, 40, 44, 52,56, 64, 68, 76, 80, 88, 92 (telefono)	Weeks 4, 8, 16, 20, 28, 32, 40, 44, 52,56, 64, 68, 76, 80, 88, 92 (telephone)	135.00	156.60
Settimane 12, 24, 36, 60, 72, 84 (centro)	Weeks 12, 24, 36, 60, 72, 84 (clinic)	483.70	561.09
Settimana 48 (centro)	Week 48 (clinic)	685.90	795.64
Settimana 96 (centro)	Week 96 (clinic)	566.40	657.02
Visita ETT (centro)	ETT Visit (clinic)	566.40	657.02
Follow-up di sicurezza (centro)	Safety Follow-Up (clinic)	462.45	536.44
Costo totale per soggetto (giorno 1 stesso giorno) - Escluso ETT	Total Per Subject Cost (Day 1 same day) - Excludes ETT	-	8,091.29
Costo totale per soggetto (giorno 1 diverso) - Esclusa ETT	Total Per Subject Cost (Day 1 different day) - Excludes ETT	-	8,748.31
*Pagamento alternativo del 1° giorno se non eseguita entro 1 giorno di calendario della Settimana 96 della Parte A (centro)	*Alternative Day 1 Payment if not performed within 1 calendar day of Part A Week 96 (clinic)	764.70	887.05
Other Subject Costs - Invoiceable			
Procedura/ Valutazione	Event / Assessment	Cost in €	Cost with OH
Assenso/riassenso	Assent/Reassent	20.00	23.20
Esame oftalmologico: Acuità visiva di ciascun occhio ed esame con lampada a fessura - I soggetti che avevano meno di 18 anni alla data del consenso informato iniziale nello studio principale devono sottoporsi a esami alla Settimana 48, alla Settimana 96 e al TCE. Non è necessario	Ophthalmologic Examination: Visual Acuity of Each Eye and Slit Lamp Exam - Subjects who were <18 years of age on date of initial informed consent in parent study, should have exams at Week 48, Week 96 and ETT. Not needed if there is documentation of bilateral lens removal.	99.00	114.84

se è documentata la rimozione bilaterale delle lenti.			
Esame fisico diretto ai sintomi	Symptom-Directed Physical Examination	68.00	78.88
Ulteriori ECG standard a 12 derivazioni	Additional standard 12-lead ECGs	57.75	66.99
Raccolta di campioni tramite prelievo venoso in occasione di visite non programmate. Un'unica quota copre tutti i campioni inviati al laboratorio centrale, comprese le spese di spedizione.	Venipuncture Sample Collection at Unscheduled Visits. One fee covers all specimens sent to central laboratory including shipping and handling.	27.30	31.67
Test di gravidanza delle urine (in loco)	Urine Pregnancy Test (at Site)	16.00	18.56
Test di gravidanza su siero (locale)	Serum Pregnancy Test (Local)	17.00	19.72
Test di funzionalità epatica (locale)	Liver Function Testing (Local)	40.00	46.40
Ri-consenso	Re-consent	37.00	42.92
Segnalazione di eventi avversi gravi	Serious Adverse Event Reporting	83.00	96.28
Visita non programmata ⁴	Unscheduled Visit ⁴	INV	INV
Rimborso della procedura e della valutazione dell'infortunio del soggetto	Subject Injury Procedure and Assessment Reimbursement	INV	INV

STUDY NOTES:

- Site-Level Costs are included with the Part A Budget.
- IRB / EC actual costs will be paid per the language in Exhibit A in the Agreement.
- Per subject costs are the maximum per subject amount based upon one (1) study subject completing ALL study visits.
- INV indicates payment upon receipt of invoice. Individual events/assessments with a MAX Qty of INV will have the corresponding unit cost + OH listed as the Total (+OH) to allow for appropriate Greenphire payment.
- If the subject prematurely discontinues study treatment during the Treatment Period, an ETT Visit should be scheduled as soon as possible after the subject decides to terminate study treatment.
- (ROW ClinCard AND eGPS (both options)) Due to the duration of all on-site study visits, Subjects will be

NOTE RELATIVE ALLO STUDIO:

- I costi effettivi per IRB/EC verranno pagati in base a quanto descritto nell'allegato A al contratto.
- I costi effettivi dell'IRB/CE saranno pagati in base alla definizione contenuta nell'Allegato A del Contratto.
- I costi per soggetto sono l'importo massimo per soggetto basato su un (1) soggetto dello studio che completa TUTTE le visite dello studio.
- INV indica il pagamento al ricevimento della fattura. I singoli eventi/valutazioni con una quantità massima di INV avranno il costo unitario corrispondente + OH indicato come totale (+OH) per consentire il pagamento appropriato da parte di Greenphire.
- Se il soggetto interrompe prematuramente il trattamento dello studio durante il periodo di trattamento, la visita ETT deve essere programmata il prima possibile dopo che il soggetto ha deciso di interrompere il trattamento dello studio.
- (ROW ClinCard E eGPS (entrambe le opzioni)) A causa della durata di tutte le visite di studio in loco, i soggetti

<p>reimbursed per visit for their inconvenience. For participants consenting to use Greenphire Inc.'s ClinCard (reloadable debit card), Vertex will manage these expenses centrally. Institution personnel will register participants in the ClinCard system using the ClinCard web portal, and participants will be issued a reloadable debit card. At successive Subject visits, Institution personnel will update the web portal to provide additional funds to the reloadable card. For participants not consenting to use ClinCard, site will submit invoices for participant inconvenience and reimbursement fees for respective visits in eClinicalGPS.</p>	<p>saranno rimborsati per ogni visita per il disagio arrecato. Per i partecipanti che acconsentono a utilizzare la ClinCard di Greenphire Inc. (carta di debito ricaricabile), Vertex gestirà queste spese a livello centrale. Il personale dell'Ente registrerà i partecipanti nel sistema ClinCard utilizzando il portale web ClinCard, e ai partecipanti verrà rilasciata una carta di debito ricaricabile. In occasione di visite successive al soggetto, il personale dell'Ente aggiornerà il portale web per fornire ulteriori fondi alla carta ricaricabile. Per i partecipanti che non acconsentono all'uso di ClinCard, il centro presenterà le fatture per i disagi dei partecipanti e le spese di rimborso per le rispettive visite in eClinicalGPS.</p>
<p>BUDGET FOOTNOTES:</p> <p>1 Staff time includes administrative duties, such as, visit scheduling and reminder calls, ECG scheduling, visit planning and prep, extra time for dealing with patient population, lab paperwork, results review, visit closeout and PI time to review IND Safety Reports for all visits.</p> <p>2 Telephone/Video Contact covers all procedures performed during the contact such as assessing subject's status, AEs, concomitant medications, treatments, and procedures.</p> <p>3 Study visits should be performed in the clinic, if at all possible. However, under extenuating circumstances, remote measures may be implemented (e.g., if a Subject is unable to travel to the study site due to safety concerns and/or local restrictions related to COVID-19 or other emerging events). The decision whether to conduct study visits remotely or in clinic will be at the discretion of the Investigator; if the Investigator determines that study visits will be conducted remotely, the Medical Monitor will be notified. The Day 1 Visit must be performed in the clinic. Whenever local regulations or site practice do not allow remote measures, visits will be conducted at the site. Processing of payment will be made upon receipt of invoice and upon approval by Vertex. Subject stipend payment for Remote Visits for extenuating circumstances will be compensated at the same rate as the corresponding on site visit in accordance.</p>	<p>NOTE RELATIVE AL BUDGET</p> <p>1 Il tempo del personale comprende le mansioni amministrative, come la programmazione della visita e le chiamate di sollecito, la programmazione dell'ECG, la pianificazione e la preparazione della visita, il tempo extra per trattare con la popolazione dei pazienti, le pratiche di laboratorio, la revisione dei risultati, la chiusura della visita e il tempo dedicato dal PI alla revisione dei rapporti di sicurezza IND per tutte le visite.</p> <p>2 Il contatto telefonico/video copre tutte le procedure eseguite durante il contatto, come la valutazione dello stato del soggetto, degli AE, dei farmaci concomitanti, dei trattamenti e delle procedure.</p> <p>3 Le visite di studio devono essere effettuate in clinica, se possibile. Tuttavia, in circostanze eccezionali, possono essere attuate misure a distanza (ad esempio, se un soggetto non è in grado di recarsi al sito dello studio a causa di problemi di sicurezza e/o restrizioni locali relative a COVID-19 o ad altri eventi emergenti). La decisione di condurre le visite dello studio a distanza o in clinica sarà a discrezione dello Sperimentatore; se quest'ultimo decide di condurre le visite dello studio a distanza, il Medical Monitor ne verrà informato. La visita del 1° giorno deve essere effettuata in clinica. Qualora le normative locali o la prassi del centro non consentano di effettuare misure a distanza, le visite saranno condotte presso il centro. Il pagamento sarà effettuato al ricevimento della fattura e previa approvazione di Vertex. Il pagamento dello stipendio per le visite a distanza è subordinato all'approvazione di Vertex. Il pagamento dello stipendio del soggetto per le visite a distanza in caso di circostanze eccezionali sarà</p>

<p>4 Procedures performed outside of scheduled protocol visits will be invoiced at the rates shown in the budget. Items not listed in the budget will be reimbursed for actual costs incurred upon receipt and approval of invoice/documentation.</p>	<p>compensato alla stessa tariffa della corrispondente visita in loco, in conformità.</p> <p>4 Le procedure eseguite al di fuori delle visite di protocollo programmate saranno fatturate alle tariffe indicate nel budget. Le voci non elencate nel budget saranno rimborsate per i costi effettivi sostenuti al ricevimento e all'approvazione della fattura/documentazione.</p>
---	--

Appendix A/Appendice A – Completed budget table/Tabella completa del budget

PART A (for reference only) /PARTE A (solo riportata)

PROTOCOL / SITE Information	
	Protocol #: VX21-445-125
	Protocol Version: 29 October 2021 (Version 1.0)
	Investigator: Dr. Giovanni Taccetti
	Site Name: AOU Ospedale Pediatrico Meyer
	Location: Italy
	Currency: Euro
	Overhead Percent: 16,00%
	Site ID: 801

SITE BUDGET (CONFIDENTIAL)

Per Subject Costs * (CLINIC Visits)						Treatment Period											Per Subject Cost Subtotal **	8,054,05	Per Subject Cost Subtotal **	7,424,75	ETT *	Safety Follow-up *	
Internal Vertex Code	Event / Assessment	OH?	OH	Unit Cost	Unit Cost - OH	Total Quantity	Day 1 * CLINIC	Total Quantity *	Day 1 * (Some days are 445-124 /week 24 Visit) CLINIC	Week 4 (4 Days) CLINIC	Weeks 8, 16, 24 (x 5 Days) CLINIC	Weeks 12, 20, 28, 32, 40, 44, 52, 56, 64, 68, 76, 80, 88, 92 (x 5 Days) TELEPHONE	Week 36, 60, 84 (x 5 Days) CLINIC	Week 48 (x 5 Days) CLINIC	Week 72 (x 5 Days) CLINIC	Week 96 (x 10 Days) CLINIC	Total (- OH) *	Total (- OH) *	Total (- OH) *	Total (- OH) *	ETT *	Safety Follow-up *	
	Informed Consent	Y	1,16	37,80	43,85	1,0	1,0	1,0										37,80	43,85	37,80	43,85		
	Telephone Contact or telemedicine video Assessment	Y	1,16	54,00	62,64	14,0		14,0				1,0						756,00	876,36	756,00	876,36		
	Brief Visits Including Height, Weight and Vital Signs	Y	1,16	32,55	37,76	11,0	1,0	10,0		1,0			1,0		1,0	1,0		358,05	415,34	325,50	377,58	1,0	1,0
	Pulse Oximetry	Y	1,16	18,90	21,92	11,0	1,0	10,0		1,0			1,0		1,0	1,0		207,90	241,16	189,00	219,24	1,0	1,0
	Standard 12-lead ECG	Y	1,16	57,75	66,99	7,0		6,0								1,0		404,25	468,93	346,50	401,94	1,0	1,0
	Complete Physical Exam	Y	1,16	133,00	154,28	2,0	1,0	1,0								1,0		266,00	308,56	133,00	154,28	1,0	1,0
	Yenipuncture Sample Collection (see all tabs) for all specimens sent to central laboratory (see definitions in the file)	Y	1,16	27,30	31,67	11,0	1,0	10,0		1,0			1,0		1,0	1,0		300,30	348,35	273,00	316,68	1,0	1,0
	Urinalysis (urine collection only)	Y	1,16	8,40	9,74	3,0	1,0	2,0								1,0		25,20	29,23	16,80	19,49	1,0	1,0
	Spirometry	Y	1,16	54,60	63,34	11,0		10,0		1,0			1,0		1,0	1,0		600,60	696,70	546,00	633,36	1,0	1,0
	Sweat Chloride	Y	1,16	47,25	54,81	8,0	1,0	7,0		1,0					1,0	1,0		378,00	438,48	330,75	383,67	1,0	1,0
	ELYTEZ/IVA Dosing	Y	1,16	26,25	30,45	16,0		16,0		1,0		1,0						420,00	487,20	434,00	487,20		
	Subject Meal: High Fat Meal or Snack *	N	1,00	14,70	14,70	10,0	1,0	10,0		1,0			1,0		1,0			147,00	147,00	147,00	147,00		
	Physician's Fees without Exam Costs: Clinic*	Y	1,16	93,45	108,40	11,0	1,0	11,0		1,0			1,0		1,0	1,0		1,027,95	1,182,42	1,027,95	1,182,42	1,0	1,0
	HRLY Wages: SC/RC/RA: Clinic**	Y	1,16	32,95	37,76	62,5	7,0	57,5	2,0	6,0			4,5	6,0	6,0	6,0		2,034,38	2,359,88	1,871,63	2,171,09	6,0	4,5
Total Costs Per Visit (- OH)						1902,22		1272,32		1589,60	1626,14	193,09	1447,70	1635,88	1626,14	1775,46		8,054,05		7,424,75	775,46	404,99	

Other Subject Costs - * Invoiceable ** (ALL Visits)						Treatment Period											Per Subject Cost Subtotal **	1,154,32	Per Subject Cost Subtotal **	1,116,04	ETT *	Safety Follow-up *	
Internal Vertex Code	Event / Assessment	OH?	OH	Unit Cost or INV	Unit Cost - OH or INV	MAX Qty or INV *	Day 1 * CLINIC	MAX Qty or INV *	Day 1 * (Some days are 445-124 /week 24 Visit) CLINIC	Week 4 (4 Days) CLINIC	Weeks 8, 16, 24 (x 5 Days) CLINIC	Weeks 12, 20, 28, 32, 40, 44, 52, 56, 64, 68, 76, 80, 88, 92 (x 5 Days) TELEPHONE	Week 36, 60, 84 (x 5 Days) CLINIC	Week 48 (x 5 Days) CLINIC	Week 72 (x 5 Days) CLINIC	Week 96 (x 10 Days) CLINIC	Total (- OH) *	Total (- OH) *	Total (- OH) *	Total (- OH) *	ETT *	Safety Follow-up *	
EDC	Remote Visit: Extenuating Circumstances **	Y	1,16	55	246,56	INV		INV										212,55	246,56	212,55	246,56		
	Remote SDV: Extenuating Circumstances **	Y	1,16	158,55	183,92	INV		INV										158,55	183,92	158,55	183,92		
	Ophthalmologic examination (oe)	Y	1,16	99,00	114,84	2,0		2,0						1,0		1,0		198,00	228,68	198,00	228,68	1,0	1,0
	Serum Pregnancy test (see all tabs)	Y	1,16	17,00	19,72	11,0	1,0	10,0		1,0			1,0		1,0	1,0		187,00	216,32	170,00	197,20	1,0	1,0
	Urine Pregnancy test	Y	1,16	16,00	18,56	11,0	1,0	10,0		1,0			1,0		1,0	1,0		176,00	204,16	160,00	185,60	1,0	1,0
	Yenipuncture Sample Collection (see all tabs) for all specimens sent to central laboratory (see definitions in the file)	Y	1,16	27,30	31,67	INV		INV										INV	INV	INV	INV		
	Serum FSH (see all tabs)	Y	1,16	43,00	49,88	1,0	1,0	1,0		1,0								43,00	49,88	43,00	49,88		
	Assent	Y	1,16	20,00	23,20	1,0	1,0	1,0										20,00	23,20	20,00	23,20		
	Additional Standard 12-lead ECG (if clinically indicated)	Y	1,16	57,75	66,99	INV		INV										INV	INV	INV	INV		
	Liver Function Testing (see definitions in the file)	Y	1,16	40,00	46,40	INV		INV										INV	INV	INV	INV		
	Local Laboratory Assessments due to abnormal central labs or extenuating circumstances as required	Y	1,16	25,00	29,00	INV		INV										INV	INV	INV	INV		
	Symptom Directed Physical Exam	Y	1,16	68,00	78,88	INV		INV										INV	INV	INV	INV		
	Re-consent/Re-assent	Y	1,16	37,00	42,92	INV		INV										INV	INV	INV	INV		
	Unscheduled Visit **	Y	1,16	INV	INV	INV		INV										INV	INV	INV	INV		
ClinCard	Subject Travel Reimbursement*	N	1,00	INV	INV	INV		INV										INV	INV	INV	INV		

Site Level Costs: (Milestone Payments): Start-up/Close-out/Screen Failure ^{1,2}							Per Site Subtotal ^{1,2}	
Internal Vertez Code	Milestone Description	OH?	OH	Unit Cost or INV	Unit Cost + OH or INV	MAX Qty or INV	Total (- OH)	Total (+ OH)
	Site Start-up Fee	N	1,00	2.500,00	2.500,00	1,0	2.500,00	2.500,00
	Close out	N	1,00	734,00	734,00	1,0	734,00	734,00
	Archiving/Document Storage/per site	N	1,00	909,00	909,00	1,0	909,00	909,00
	Pharmacy Start-up Fee	N	1,00	636,00	636,00	1,0	636,00	636,00

Site Level Costs: Other - " Invoiceable ^{1,2}							Per Site Subtotal ^{1,2}	
Internal Vertez Code	Cost Description	OH?	OH	Unit Cost or INV	Unit Cost + OH or INV	MAX Qty or INV	Total (- OH)	Total (+ OH)
	Amendment Prep Fee, Substantial <small>(includes amendments that require up date to documentation that require re-submission to regulatory authorities)</small>	N	1,00	257,00	257,00	INV	257,00	257,00
	Amendment Prep Fee, Non-Substantial <small>(includes amendments that are administrative in nature that do not require re-submission to regulatory authorities)</small>	N	1,00	128,50	128,50	INV	128,50	128,50
	Not-For-Cause Audit Fee, per day	N	1,00	304,00	304,00	INV	304,00	304,00
	Remote (on-Offsite) Monitoring, per day ^{1,2}	N	1,00	158,55	158,55	INV	158,55	158,55
	Protocol Related Incidental Costs ^{1,2}	N	1,00	INV	INV	INV	403,00	403,00

STUDY NOTES:

1. IRB / EC actual costs will be paid per the language in Exhibit A in the Agreement.

Per Subject Costs ^{1,2} (CLINIC)	8.054,05
Per Subject Costs ^{1,2} (CLINIC)	7.424,75
Other Subject Costs - " Invoiceable ^{1,2}	1.154,32
Other Subject Costs - " Invoiceable ^{1,2}	1.116,04
Site Level Costs: ^{1,2}	6.030,05

BUDGET FOOTNOTES:

¹ Per Subject Costs are the maximum per Subject amount based upon one (1) study Subject completing ALL study visits (does not include ETT visit).

² As per the Protocol, activities may be performed by a Home Health Visit or in the clinic. Per Subject Costs are the maximum per Subject amount based upon one (1) study Subject completing ALL study visits (does not include ETT visit). When performed at home, expenses will be managed centrally by Vertex, and the visit must be followed by a consultation between the Subject and Investigator (i.e. telephone or telemedicine video conference) within one (1) day.

³ INV indicates payment upon receipt of invoice. Individual events/assessments or Site level costs with a MAX Qty of INV will have the corresponding unit cost -OH and +OH listed as the Total (-OH) and Total (+OH) to allow for appropriate Greenphire payment.

^{4a} SIU Model

Start-up / Close-out Costs are milestone activities based on site activation or close-out visit and will be automatically raised on the payments eligible for invoicing report and approved upon completion; however, payment will not be made until a site generated invoice is uploaded in the eClinicalGPS.

^{4b} All Site Level Costs will be paid after receipt and approval of invoice by Vertex.

⁵ The Day 1 visit should be on the same day as the last scheduled visit of the parent study. Subjects whose Day 1 Visit is NOT within 1 day of the last scheduled visits of the parent study will repeat all Day 1 assessments. Subjects whose Day 1 Visit is within 1 day of the last scheduled visits of the parent study will NOT have to repeat any Day 1 assessments that were specified to be performed at the last scheduled visit in the parent study.

⁶ The safety follow-up Visit is required for all subjects, unless otherwise specified. For subjects who complete an ETT Visit 3 weeks or later following the last dose of study drug, the ETT Visit will replace the Safety Follow-Up Visit.

^{7a} CLINIC Clinical Staff time includes Inclusion/Exclusion, Prior and Concomitant Meds, Treatments and Procedures Review, Other Events related to Outcome, Drug Accountability and administration of the Study Drug to Study Subjects, AE and SAEs, and PI time to review IND Safety Reports for all visits.

^{7b} Clinical Staff time for Remote Visits due to extenuating circumstances includes AE and SAEs, Other Events related to Outcome, and PI time to review IND Safety Reports for all visits, inclusive of Remote Visit oversight.

^{8a} Study visits should be performed in the clinic, if at all possible. However, under extenuating circumstances, remote measures may be implemented (e.g., if a Subject is unable to travel to the study site due to safety concerns and/or local restrictions related to COVID-19 or other emerging events). The decision whether to conduct study visits remotely or in clinic will be at the discretion of the Investigator; if the Investigator determines that study visits will be conducted remotely, the Medical Monitor will be notified. The Day 1 Visit must be performed in the clinic. Whenever local regulations or site practice do not allow remote measures, visits will be conducted at the site. Processing of payment will be made in accordance with Footnote 3a and upon approval by Vertex. Subject stipend payment for Remote Visits for extenuating circumstances will be compensated at the same rate as the corresponding on site visit in accordance with Footnote 11.

^{8b} Remote (and/or Onsite) monitoring visits may be implemented as applicable (including remote source data verification) and reimbursed at the rates of two (2) hours of SC/RC/RA time and one (1) hour of PI time per day as allowed per local regulations. Whenever local regulations or site practice do not allow remote measures, visits will be conducted at the site.

Reimbursement will be made for actual costs incurred upon receipt and approval of invoice/documentation through eClinicalGPS; includes Transportation, Lodging and Meals (refer to Participant Travel Reimbursement Policy under separate cover).

⁹ Vertex acknowledges that certain costs associated with the performance of the Study may not be known when the Study budget/payment schedule is prepared. Institution may be reimbursed for actual costs incurred up to the amount shown in the budget (inclusive of overhead) for Site Level services provided on site in accordance with the conduct of the Study but not specifically outlined in the budget/payment schedule of this Agreement. Institution must request approval of these costs in advance to allow Vertex to evaluate whether the activity is necessary to support the Study and whether the proposed costs represent fair market value for the services. Processing of payment to reimburse pre-approved costs will begin upon receipt of invoice with appropriate detail to support work performed, documentation of pre-approval, and any other necessary supporting documentation in accordance with Footnote 4a and upon approval by Vertex.

PART B

Protocol Number:	VX21-445-125
Protocol Version:	V2.2 (28February2024)
Part/Cohort:	Part B
Location:	Italy
Currency:	EUR
Overhead Percent:	16.00%
SMO / IRO / Network Name:	
Site Name:	AOU Ospedale Pediatrico Meyer
Site ID:	801
Investigator:	Dr. Giovanni Taccetti



Procedure Costs Per Subject											* Alternative Day 1 Payment if not performed within 1 calendar day of Part A Week 96 (clinic)	
Vertex Code (Internal Use Only)	Event / Assessment	Unit Cost	Quantity (excludes ETT)	Day 1 same day as Part A Wk 96 Visit (clinic) * See Alternative payment at right if not completed within 1 day of Part A Wk 96	Weeks 4,8,16,20,28,32,40,44,52,56,64,68,76,80,88,92 (telephone)	Weeks 12,24,36,60,72,84 (clinic)	Week 48 (clinic)	Week 96 (clinic)	ETT Visit (clinic)	Safety Follow-Up (clinic)		
	Informed Consent	€ 37.80	1.0	1							1	
	Height, Weight and Vital Signs (included with Physical Examination cost when performed)	€ 32.55	7.0	*		1				1		
	Pulse Oximetry	€ 18.90	9.0	*		1				1	1	
	Full Physical Examination (including Height, Weight and Vital Signs)	€ 76.00	2.0	*			1	1	1		1	
	Standard 12-Lead ECG	€ 57.75	3.0	*			1	1	1	1	1	
	Venipuncture Sample Collection for all specimens sent to central laboratory (including shipping and handling)	€ 27.30	9.0	*			1	1	1	1	1	
	Urine Sample Collection for all specimens sent to central laboratory (including shipping and handling)	€ 40.00	2.0	*			1	1	1		1	
	AEs and SAEs	€ 26.00	9.0	*			1	1	1	1	1	
	Medications, Treatments and Procedures Review	€ 23.00	9.0	*			1	1	1	1	1	
	Study Drug Dispensation (pharmacy/simple)	€ 36.00	8.0	1			1	1			1	
	Subject Meal: High Fat Meal or Snack	€ 33.00	8.0	1			1	1			1	
	Study Drug Administration/Compliance Review	€ 10.00	8.0	1			1	1			1	
	Physician Fee - Per Hour ¹	€ 93.45	9.0	*			1	1	1	1	1	
	SC / RC / RA - Per Hour ¹	€ 41.00	50.5	1.5	1	3.5	4.5	4	4	3.5	5.5	
	Data Entry Fee - Per Hour	€ 40.00	26.0	0.5	1	1	1.5	1	1	1	1.5	
	Telephone/Video Contact ²	€ 54.00	16.0		1							
	Total Cost Per Visit				€ 198.30	€ 135.00	€ 483.70	€ 685.90	€ 566.40	€ 566.40	€ 462.45	€ 764.70
	Total Overhead Per Visit				€ 31.73	€ 21.60	€ 77.39	€ 109.74	€ 90.62	€ 90.62	€ 73.99	€ 122.35
	Total Cost Per Visit With Overhead				€ 230.03	€ 156.60	€ 561.09	€ 795.64	€ 657.02	€ 657.02	€ 536.44	€ 887.05

Subject Stipends / Inconvenience Fees / Travel Reimbursements			
Vertex Code (Internal Use Only)	Event / Assessment	Unit Cost	Quantity
Invoice:			
Clincard	Subject Travel Reimbursement	INV	INV

Other Subject Costs:					
Vertex Code (Internal Use Only)	Event / Assessment	Unit Cost	Quantity	OH?	Total (+ OH)
	Assent/Reassent	€ 20.00	P e r I n v o i c e	Y	€ 23.20
	Ophthalmologic Examination: Visual Acuity of Each Eye and Slit Lamp Exam - Subjects who were <18 years of age on date of initial informed consent in parent study, should have exams at Week 48, Week 96 and ETT. Not needed if there is documentation of bilateral lens removal.	€ 99.00		Y	€ 114.84
	Symptom-Directed Physical Examination	€ 68.00		Y	€ 78.88
	Additional standard 12-lead ECGs	€ 57.75		Y	€ 66.99
	Venipuncture Sample Collection at Unscheduled Visits. One fee covers all specimens sent to central laboratory including shipping and handling.	€ 27.30		Y	€ 31.67
	Urine Pregnancy Test (at Site)	€ 16.00		Y	€ 18.56
	Serum Pregnancy Test (Local)	€ 17.00		Y	€ 19.72
	Liver Function Testing (Local)	€ 40.00		Y	€ 46.40
	Re-consent	€ 37.00		Y	€ 42.92
60	Serious Adverse Event Reporting	€ 83.00		Y	€ 96.28
	Unscheduled Visit ⁴	INV		Y	INV
60	Subject Injury Procedure and Assessment Reimbursement	INV		Y	INV
Total Other Subject Costs:					€ 539.46

BUDGET SUMMARY (includes OH):	
Total Per Subject Cost (Day 1 same day) - Excludes ETT	€ 8,091.29
Total Per Subject Cost (Day 1 different day) - Excludes ETT	€ 8,748.31

Notes

- Site-Level Costs are included with the Part A Budget.
- IRB / EC actual costs will be paid per the language in Exhibit A in the Agreement.
- Per subject costs are the maximum per subject amount based upon one (1) study subject completing ALL study visits.
- INV indicates payment upon receipt of invoice. Individual events/assessments with a MAX Qty of INV will have the corresponding unit cost + OH listed as the Total (+OH) to allow for appropriate Greenphire payment.
- If the subject prematurely discontinues study treatment during the Treatment Period, an ETT Visit should be scheduled as soon as possible after the subject decides to terminate study treatment.
- (ROW ClinCard AND eGPS (both options)) Due to the duration of all on-site study visits, Subjects will be reimbursed per visit for their inconvenience. For participants consenting to use Greenphire Inc.'s ClinCard (reloadable debit card), Vertex will manage these expenses centrally. Institution personnel will register participants in the ClinCard system using the ClinCard web portal, and participants will be issued a reloadable debit card. At successive Subject visits, Institution personnel will update the web portal to provide additional funds to the reloadable card. For participants not consenting to use ClinCard, site will submit invoices for participant inconvenience and reimbursement fees for respective visits in eClinicalGPS.

BUDGET FOOTNOTES:

- 1 Staff time includes administrative duties, such as, visit scheduling and reminder calls, ECG scheduling, visit planning and prep, extra time for dealing with patient population, lab paperwork, results review, visit closeout and PI time to
- 2 Telephone/Video Contact covers all procedures performed during the contact such as assessing subject's status, AEs, concomitant medications, treatments, and procedures.
- 3 Study visits should be performed in the clinic, if at all possible. However, under extenuating circumstances, remote measures may be implemented (e.g., if a Subject is unable to travel to the study site due to safety concerns and/or local restrictions related to COVID-19 or other emerging events). The decision whether to conduct study visits remotely or in clinic will be at the discretion of the Investigator; if the Investigator determines that study visits will be conducted remotely, the Medical Monitor will be notified. The Day 1 Visit must be performed in the clinic. Whenever local regulations or site practice do not allow remote measures, visits will be conducted at the site. Processing of payment will be made upon receipt of invoice and upon approval by Vertex. Subject stipend payment for Remote Visits for extenuating circumstances will be compensated at the same rate as the corresponding on site visit in accordance.
- 4 Procedures performed outside of scheduled protocol visits will be invoiced at the rates shown in the budget. Items not listed in the budget will be reimbursed for actual costs incurred upon receipt and approval of invoice/documentation.