

Amendment 3 to Clinical Trial Agreement	Emendamento 3 al Contratto di sperimentazione clinica
By and Between	Stipulato da e tra
ARAGON PHARMACEUTICALS, INC., PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES ITALY S.r.l. and AZIENDA SOCIO SANITARIA TERRITORIALE DELLA VALTELLINA E DELL'ALTO LARIO	ARAGON PHARMACEUTICALS, INC., PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES ITALY S.r.l. e AZIENDA SOCIO SANITARIA TERRITORIALE DELLA VALTELLINA E DELL'ALTO LARIO
For ARN-509-003	Per ARN-509-003
This Amendment 3 (the "Amendment 3) by and between PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES ITALY S.r.l. ("PRA") with registered office at Via Borgogna 8, 20122 Milan, Italy, VAT code and Tax ID No. 03977990963, represented by the Legal Representative Dr. Ferdinando Viganò who is acting on behalf of the Sponsor AND ARAGON PHARMACEUTICALS, Inc. located in 12780 El Camino Real, Suite 301, San Diego, CA, 92130, USA (" Sponsor ") AND AZIENDA SOCIO SANITARIA TERRITORIALE DELLA VALTELLINA E DELL'ALTO LARIO with offices located at Via Stelvio 25, 23100 Sondrio, Italy, VAT code and Tax ID No. 00202030144, (" Institution ") is made and effective as of the date of the last signature (" Effective Date "). Sponsor, PRA and Institution are referred to collectively as the " Parties ".	Il presente Emendamento 3 (l'"Emendamento" 3) da e tra PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES ITALY S.r.l. ("PRA") con sede legale in Via Borgogna 8, 20122 Milano, Italia, P.I. e C.F. n. 03977990963, in persona del Legale Rappresentante Dr. Ferdinando Viganò il quale agisce in nome dello Sponsor E ARAGON PHARMACEUTICALS, Inc. con sede in 12780 El Camino Real, Suite 301, San Diego, CA, 92130, USA (" Sponsor ") E AZIENDA SOCIO SANITARIA TERRITORIALE DELLA VALTELLINA E DELL'ALTO LARIO , avente sede in Via Stelvio 25, 23100 Sondrio, Italia, P.I. e C.F. n. 00202030144, (" Istituzione ") è stipulato ed è efficace a partire dalla data di dell'ultima sottoscrizione (" Data di decorrenza "). Lo Sponsor, PRA e l'Istituzione sono definiti collettivamente come " le Parti ".
WHEREAS , Sponsor has requested Institution and its employees, Dr. Alessandro Bertolini (" Principal Investigator "), to conduct a clinical research study involving the study drug ARN-509 (the " Study Drug ") according to Protocol ARN-509-003 (the " Protocol ") entitled "A Multicenter, Randomized, Double-Blind,	PREMESSO CHE , lo Sponsor ha richiesto all'Istituzione e ai suoi dipendenti, Dr. Alessandro Bertolini (" Sperimentatore principale "), di condurre uno studio di ricerca clinica riguardante il farmaco in studio ARN-509 (il " Farmaco in studio ") ai sensi del Protocollo ARN-509-003 (il " Protocollo ") intitolato "Studio di Fase III

<p>Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer" (the "Study"), and all subsequent Protocol amendments; and</p>	<p>multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su ARN-509 in uomini con carcinoma prostatico resistente a castrazione, non metastatico (M0)" (lo "Studio") e di tutti i successivi emendamenti al Protocollo; e</p>
<p>WHEREAS, PRA, Sponsor and Institution entered into the Clinical Trial Agreement on 18 MAR 2014 and subsequent Amendments (collectively the "Agreement");</p>	<p>PREMESSO CHE, PRA, lo Sponsor e l'Istituzione hanno stipulato il Contratto di sperimentazione clinica in data 18 Marzo 2014 e successivi Emendamenti (collettivamente il "Contratto");</p>
<p>WHEREAS, PRA, Sponsor and Institution desire to amend the Agreement effective on the date of this Amendment 3 to implement the cross-over of Clinical Trial subjects from the placebo arm to the active arm (Apalutamide) as described in Protocol Amendment Number 8, dated 15 MAR 2017.</p>	<p>PREMESSO CHE, PRA, lo Sponsor e l'Istituzione intendono emendare il Contratto, efficace a partire dalla data del presente Emendamento 3 per implementare il cross-over dei soggetti della Sperimentazione clinica dal braccio con placebo al braccio attivo (apalutamide), come descritto all'interno dell'Emendamento n. 8 al Protocollo, datato 15 marzo 2017.</p>
<p>WHEREAS contact information for the Sponsor's Payment Representative for the Study shall be modified.</p>	<p>PREMESSO CHE, le informazioni di contatto relative al Rappresentante per i pagamenti dello Sponsor dello Studio devono essere modificate.</p>
<p>NOW THEREFORE, for exchange of the mutual promises contained herein and for any other good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, the Parties hereto agree as follows:</p>	<p>TUTTO CIÒ PREMESSO, in considerazione delle reciproche promesse di cui al presente e di qualsiasi altro corrispettivo equo e di valore, la cui ricezione e adeguatezza vengono con il presente riconosciute, le Parti convengono quanto segue:</p>
<p>A. Exhibit B</p>	<p>A. Allegato B</p>
<p>The following new clause will be added:</p>	<p>Sarà aggiunta la seguente nuova clausola:</p>
<p style="text-align: center;">Cross-over Clinical Trial Subjects</p> <p>For Clinical Trial Subjects crossing over from the placebo arm to the active arm of Study (Apalutamide), Institution will invoice for those visit costs that have been agreed for the active arm of the Study.</p> <p>Patients who cross-over will begin their first visit at Cycle 1 Day 1, and proceed with the visits shown in the table, "Per Subject Fee: Cross-over Patients".</p> <p>Revised Exhibit B is attached, hereto, referencing revised language and a table for cross-over patients.</p>	<p style="text-align: center;">Cross-over dei soggetti della sperimentazione clinica</p> <p>Per i soggetti della sperimentazione clinica che effettuano il cross-over dal braccio con placebo al braccio attivo dello Studio (apalutamide), l'Istituzione fatturerà i costi delle visite concordate per il braccio attivo dello Studio.</p> <p>I pazienti che effettuano il cross-over cominceranno la prima visita al Ciclo 1 Giorno 1 e continueranno con le visite come illustrato in tabella, "Importo per soggetto: pazienti che effettuano il cross-over".</p> <p>L'Allegato B aggiornato è qui accluso e riporta una dicitura e una tabella aggiornate per i pazienti che effettuano il cross-over.</p>

<p>B. The Payment Representative information in Exhibit A, Section 5 "Payment Timing" of the Agreement is hereby updated to replace the reference to Clinverse, Inc. with "Clinverse, Inc. d/b/a Bioclinica Financial Lifecycle Solutions, a wholly-owned subsidiary of Bioclinica, Inc." Additionally, the "Mail To" address for the Payment Representative in Exhibit A, Section 5 "Payment Timing" of the Agreement is hereby updated to read as follows:</p> <p>Email to flsinvoices@bioclinica.com</p> <p>Or Mail to: BIOCLINICA FLS</p> <p>4025 Stirrup Creek Drive, Suite 100</p> <p>Durham, NC 27703 USA</p>	<p>B. Le informazioni relative al Rappresentante per i pagamenti nell'Allegato A, Sezione 5 "Tempi di pagamento" del Contratto sono quivi aggiornate per sostituire il riferimento a Clinverse, Inc. con "Clinverse, Inc. operante presso Bioclinica Financial Lifecycle Solutions, sussidiaria interamente di proprietà di Bioclinica, Inc." Inoltre, con la presente, l'indirizzo "Inviare a" per il Rappresentante per i pagamenti nell'Allegato A, Sezione 5 "Tempi di pagamento" del Contratto viene aggiornato con la seguente dicitura:</p> <p>E-mail a flsinvoices@bioclinica.com</p> <p>Oppure Inviare a: BIOCLINICA FLS</p> <p>4025 Stirrup Creek Drive, Suite 100</p> <p>Durham, NC 27703 USA</p>
<p>C. Ratification of Balance of Agreement. In all other respects, the terms of the Agreement are hereby ratified and affirmed by each of the parties hereto</p>	<p>C. Ratifica del Saldo del Contratto. A tutti gli altri effetti, i termini del Contratto sono quivi ratificati e confermati da ciascuna delle parti interessate</p>
<p>All other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force.</p>	<p>Tutte le altre condizioni e modalità del Contratto resteranno in pieno vigore.</p>

<p>IN WITNESS WHEREOF, the parties hereto have caused this Amendment 3 to be executed by their duly authorized representatives as of the first date indicated above.</p>	<p>IN FEDE DI QUANTO APPENA ESPOSTO, le parti interessate hanno fatto sì che il presente Emendamento 3 fosse eseguito dai loro rappresentanti debitamente autorizzati alla prima data indicata sopra.</p>
<p>PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES ITALY S.r.l. on behalf of ARAGON PHARMACEUTICAL, INC.</p> <p>Signature _____</p> <p>Date _____ Dr. Ferdinando Viganò Legal Representative</p>	<p>PHARMACEUTICAL RESEARCH ASSOCIATES ITALY S.r.l. In nome e per conto di ARAGON PHARMACEUTICAL, INC.</p> <p>Firma _____</p> <p>Data _____ Dr. Ferdinando Viganò Legale Rappresentante</p>
<p>AZIENDA SOCIO SANITARIA TERRITORIALE DELLA VALTELLINA E DELL'ALTO LARIO</p> <p>Signature _____</p> <p>Date _____ Dr. Carlo Maria Iacomino Administrative Director</p> <p>Read & Agreed,</p> <p>Signature _____</p> <p>Date _____ Dr. Alessandro Bertolini Principal Investigator</p>	<p>AZIENDA SOCIO SANITARIA TERRITORIALE DELLA VALTELLINA E DELL'ALTO LARIO</p> <p>Firma _____</p> <p>Data _____ Dott. Carlo Maria Iacomino Direttore Amministrativo</p> <p>Letto e approvato</p> <p>Firma _____</p> <p>Data _____ Dr. Alessandro Bertolini Sperimentatore Principale</p>

Exhibit B – Study Budget	Allegato B - Bilancio dello Studio
Table for Per Subject Fee –	Tabella relativa a Importo per soggetto -
<p>Patients initially assigned the active drug (Apalutamide)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cycle 1: € 402 • Cycles 2,3,6,12,18,24: € 402 • Cycle 4,7,8,10,11,14,15,16,19,20,22,23: € 365 • Cycle 5,9,13,17,21: € 394 • Cycle 25, and following cycles according to Protocol Amendments: € 222 	<p>Pazienti inizialmente assegnati al farmaco attivo (apalutamide)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciclo 1: € 402 • Cicli 2, 3, 6, 12, 18, 24: € 402 • Cicli 4, 7, 8, 10, 11, 14, 15, 16, 19, 20, 22, 23: € 365 • Cicli 5, 9, 13, 17, 21: € 394 • Ciclo 25 e cicli successivi in accordo agli Emendamenti al Protocollo: € 222
Table for Per Subject Fee –	Tabella relativa a Importo per soggetto -
Cross Over Patients from the Placebo Arm to Apalutamide	Pazienti che effettuano il cross-over dal braccio con placebo ad apalutamide
<p>For all patients according to Amendment #8: PK samples will no longer be collected and radiographic scans are no longer required. Once a patient consents to PA #8, no costs for PK or radiographic scans should be invoiced. For those patients initially assigned the active drug (Apalutamide), their visit frequency will remain the same.</p> <p>The cycle visit unit cost will be based on the site checking the procedures in the protocol at the time of invoicing.</p> <p>The site invoice should align with the data entered in EDC for the relevant cycle number and visit cycle type.</p>	<p>Per tutti i pazienti secondo l'Emendamento n. 8: I campioni per la farmacocinetica (PK) non saranno più raccolti, né saranno più richieste le scansioni radiografiche. Quando un paziente fornisce il consenso all'Emendamento n. 8 al Protocollo, non dovranno essere più fatturati i costi per PK o le scansioni radiografiche. La frequenza delle visite per i pazienti a cui sia stato inizialmente assegnato il farmaco attivo (apalutamide) non subirà variazioni.</p> <p>Il costo unitario della visita del ciclo sarà determinato in base al centro che verifica le procedure del protocollo al momento della fatturazione.</p> <p>La fattura del centro deve essere allineata ai dati immessi nel sistema di acquisizione elettronica dei dati (EDC) per il numero di cicli e il tipo di ciclo di visite pertinenti.</p>

Table showing payments for cross over patients from the Placebo Arm to Apalutamide

Tabella che illustra i pagamenti per i pazienti che effettuano il cross-over dal braccio con placebo ad apalutamide

Visit Frequency highlighted in GREEN	Reim bursed Rate From Budget	Comment
Screening Unblinded	€ 514	Screening (visit from last treatment cycle on main study can be used)
Cycle 1 Day 1 Unblinded	€ 402	No change
Cycle 2 Day 1 Unblinded	€ 402	No change
Cycle 3 Day 1 Unblinded	€ 402	No change
Cycle 4 Day 1 Unblinded	€ 365	No change
Cycle 5 Day 1 Unblinded	€ 394	No change
Cycle 6 Day 1 Unblinded	€ 402	No change
Cycle 7 Day 1 Unblinded	€ 365	No change
Cycle 9 Day 1 Unblinded	€ 394	No change
Cycle 11 Day 1 Unblinded	€ 365	No change
Cycle 13 Day 1 Unblinded	€ 394	No change
Cycle 17 Day 1 Unblinded	€ 394	No change
Cycle 21 Day 1 Unblinded	€ 384	No change
Cycle 25 Day 1 Unblinded	€ 222	No change
Cycle 29 Day 1 Unblinded	€ 222	No change
Cycle 33 Day 1 Unblinded	€ 222	No change
Cycle 37 Day 1 Unblinded	€ 222	No change
Cycle 41 Day 1 Unblinded	€ 222	No change
Cycle 45 Day 1 Unblinded	€ 222	No change
Cycle 49 Day 1 Unblinded	€ 222	No change
Cycle 53 Day 1 Unblinded	€ 222	No change
Cycle 57 Day 1 Unblinded	€ 222	No change
Cycle 61 Day 1 Unblinded	€ 222	No change
Cycle 65 Day 1 Unblinded	€ 222	No change
Cycle 69 Day 1 Unblinded	€ 222	No change
Cycle 73 Day 1 Unblinded	€ 222	No change
EOI	€ 447	

Visita Frequenza evidenziata in VERDE	Im porto rimborsato dal Bilancio	Com mento
Screening con rivelazione del trattamento	€ 514	Screening (è possibile utilizzare la visita dall'ultimo ciclo di trattamento nello studio principale)
Ciclo 1 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 402	Nessun cambiamento
Ciclo 2 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 402	Nessun cambiamento
Ciclo 3 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 402	Nessun cambiamento
Ciclo 4 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 365	Nessun cambiamento
Ciclo 5 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 394	Nessun cambiamento
Ciclo 6 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 402	Nessun cambiamento
Ciclo 7 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 365	Nessun cambiamento
Ciclo 9 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 394	Nessun cambiamento
Ciclo 11 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 365	Nessun cambiamento
Ciclo 13 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 394	Nessun cambiamento
Ciclo 17 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 394	Nessun cambiamento

Ciclo 21 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 394	Nessun cambiamento
Ciclo 25 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 222	Nessun cambiamento
Ciclo 29 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 222	Nessun cambiamento
Ciclo 33 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 222	Nessun cambiamento
Ciclo 37 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 222	Nessun cambiamento
Ciclo 41 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 222	Nessun cambiamento
Ciclo 45 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 222	Nessun cambiamento
Ciclo 49 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 222	Nessun cambiamento
Ciclo 53 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 222	Nessun cambiamento
Ciclo 57 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 222	Nessun cambiamento
Ciclo 61 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 222	Nessun cambiamento
Ciclo 65 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 222	Nessun cambiamento
Ciclo 69 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 222	Nessun cambiamento
Ciclo 73 Giorno 1 con rivelazione del trattamento	€ 222	Nessun cambiamento
Fine trattamento (EOT)	€ 447	