

**Addendum n. 1 al Contratto per la Sperimentazione clinica
Codice protocollo GN42272**

TRA

Roche S.p.A., con sede legale in Monza, Viale G.B. Stucchi 110, C.F./P.IVA/Registro delle Imprese di Milano, Monza-Brianza, Lodi n. 00747170157, in persona dei suoi Procuratori Dott.ssa Paola Canese e Dott.ssa Simona Re (d'ora innanzi denominata "**Società**"), che agisce in forza di mandato conferito da F. Hoffmann La-Roche Ltd., con sede legale in Basilea - Svizzera, Grenzacherstrasse 124, P.IVA n. CHE116267986 (d'ora innanzi denominato "**Promotore**")

E

l'Azienda socio-sanitaria locale (ASL) n. 8 di Cagliari (di seguito "**Ente**"), con sede legale in Viale Lungomare Poetto, 12 c/o Ospedale Marino - 09126 - Cagliari, Codice Fiscale e Partita IVA 03990560926, rappresentata dal Dott. Aldo Atzori in qualità di Commissario Straordinario

di seguito collettivamente "**le Parti**"

Premesso che:

- in data 11/03/2021 il Promotore e l'Azienda ATS Sardegna - Azienda Tutela Salute di Cagliari, hanno stipulato un contratto (di seguito "**Contratto**") per la conduzione della Sperimentazione Clinica dal titolo: "STUDIO DI FASE III, MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, IN DOPPIO CIECO, IN DOPPIO PLACEBO, A GRUPPI PARALLELI PER LA VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA E DELLA SICUREZZA DI FENEBRUTINIB A CONFRONTO CON TERIFLUNOMIDE IN PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA SCLEROSI MULTIPLA RECIDIVANTE", codice protocollo GN42272, codice EudraCT n. 2020-001168-28 (di seguito la "**Sperimentazione**"), in conduzione presso il Centro Sclerosi Multipla - P.O. Binaghi - ATS Sardegna - Azienda Socio Sanitaria Locale (ASSL) di Cagliari, sotto la diretta responsabilità della Prof.ssa Eleonora Cocco (di seguito "**Sperimentatore Principale**");
- con Deliberazione n. 46/31 del 25/11/2021 la Giunta Regionale della Sardegna ha costituito l'Azienda socio-sanitaria locale (ASL) n. 8 di Cagliari, a far data dal 01/01/2022;
- con Deliberazione del Direttore Generale n. 662 del 23/09/2024 l'ASL n. 8 di Cagliari, subentra quale parte contraente nelle convenzioni e nella gestione di tutti gli studi e sperimentazioni cliniche ricadenti nell'ambito territoriale ed ospedaliero precedentemente in capo all'ATS Sardegna - Azienda Socio Sanitaria Locale (ASSL) di Cagliari;
- l'ASL n. 8 di Cagliari dichiara di accettare tutti i termini e le condizioni di cui al Contratto per effetto del subentro e del presente Addendum n. 1;
- a far data dal 23/09/2024 tutti i pagamenti verranno corrisposti all'ASL n. 8 di Cagliari, si ritiene pertanto opportuno aggiornare la sezione A4. "Liquidazioni e fatture" del Contratto;
- in data 05/05/2023 è stato sottomesso al Comitato Etico IRCCS Neuromed Istituto Neurologico Mediterraneo e ad AIFA, l'emendamento sostanziale "ES Prot. v.6 (Feb2023)",

- al fine di modificare la versione di Protocollo della Sperimentazione (versione 6 del 08/02/2023) e conseguentemente il budget;
- in data 30/05/2023 il Comitato Etico IRCCS Neuromed Istituto Neurologico Mediterraneo ha espresso Parere favorevole sull'emendamento sostanziale "ES Prot. v.6 (Feb2023)";
 - in data 08/06/2023 AIFA ha rilasciato la pertinente Autorizzazione all'emendamento sostanziale "ES Prot. v.6 (Feb2023)";
 - in data 14/03/2024 è stato sottomesso al CET Lombardia 1 e ad AIFA, l'emendamento sostanziale "ES IB v.13 fene + Prot v.7 + ICF + mate pz" al fine di modificare nuovamente la versione di Protocollo (versione 7 del Febbraio 2024) e modificare ulteriormente il budget, Allegato A sezione "A2. Oneri e compensi", nonché l'Articolo 5 "Comodato d'uso" del suddetto Contratto;
 - in data 24/04/2024 il CET Lombardia 1 ha espresso Parere favorevole sull'emendamento sostanziale "ES IB v.13 fene + Prot v.7 + ICF + mate pz";
 - in data 30/05/2024 AIFA ha rilasciato la pertinente Autorizzazione all'emendamento sostanziale "ES IB v.13 fene + Prot v.7 + ICF + mate pz".

**TUTTO CIO' PREMESSO
LE PARTI CONVENGONO QUANTO SEGUE**

- a) Le premesse formano parte integrante e sostanziale del presente emendamento (di seguito "**Addendum n. 1**").
- b) In virtù della Deliberazione n. 46/31 del 25/11/2021 della Giunta Regionale della Sardegna e della successiva Deliberazione del Direttore Generale n. 662 del 23/09/2024, nell'ambito del Contratto e del presente Addendum n. 1, ogni riferimento all'ATS Sardegna - Azienda Socio Sanitaria Locale (ASSL) di Cagliari deve intendersi sostituito con l'Azienda socio-sanitaria locale (ASL) n. 8 di Cagliari.
- c) Debbono essere modificati l'Articolo 5, la sezione "A2. Oneri e compensi" e la sezione A4. "Liquidazioni e fatture" dell'Allegato A al Contratto come segue:

Art. 5 - Comodato d'uso

.....**omissis**.....

La proprietà dell'Attrezzatura, come per legge, non viene trasferita all'Ente. Gli effetti del presente comodato decorreranno dalla data di consegna dell'Attrezzatura e cesseranno **al termine del loro utilizzo per le specifiche attività/procedure previste dal protocollo di studio e comunque** al termine della Sperimentazione, quando l'Attrezzatura dovrà essere restituita al Promotore senza costi a carico dell'Ente.

.....**omissis**.....

ALLEGATO A - BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA

.....**omissis**.....

A2. Oneri e compensi

Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nello studio

.....omissis.....

- Compenso lordo a paziente incluso nello studio secondo le seguenti fasi, sotto riportate:

Compenso per Double-Blind Treatment Phase (DBT)

Tipologia di visita	Costo Unitario (Iva esclusa)
Pre-Screening	€ 65,00
Screening	€ 600,00
Baseline	€ 600,00
Week 2	€ 90,00
Week 4	€ 140,00
Week 6	€ 90,00
Week 8	€ 140,00
Week 10	€ 90,00
Week 12	€ 600,00
Week 14	€ 90,00
Week 16	€ 140,00
Week 18	€ 90,00
Week 20	€ 140,00
Week 24	€ 600,00
Week 36	€ 500,00
Week 48	€ 600,00
Week 60	€ 500,00
Week 72	€ 600,00
Week 84	€ 500,00
Week 96	€ 600,00
Week 108 (N+12) *	€ 500,00
Week 120 (N+24) *	€ 600,00
Unscheduled (visita non programmata)	€ 600,00
Unscheduled visit per prelievo ematico ad hoc (es: limited chemistry panel o altri analiti) (visita non programmata)	€ 90,00
Unscheduled visit-workup for hepatic enzyme elevations/hepatotoxicity (visita non programmata)	€ 120,00

Treatment Discontinuation	€ 600,00
Post DBT-SFU (ogni 8 settimane) **	€ 400,00
TOTALE costo paziente DBT	€ 9.685,00

* Nella fase di DBT lo studio continuerà fino ad un minimo di 96 settimane e **fino al raggiungimento del numero di eventi di cCDP previsto da protocollo**; pertanto dopo la week 96 si effettuerà una visita ogni 12 settimane in accordo agli assessment previsti da protocollo il cui costo è riportato nella tabella di cui sopra.

** I pazienti in studio nella fase DBT in trattamento dopo la week 96 e che non desiderano partecipare alla fase OLE entreranno nella fase Post Double Blind Treatment-Safety Follow up; il costo di tale visita, che verrà effettuata ogni 8 settimane, è riportato nella tabella di cui sopra.

Compenso per Double-Blind Treatment Phase (DBT) after Study Treatment Discontinuation (STD)

Tipologia di visita	Costo Unitario (Iva esclusa)
Week 2	€ 90,00
Week 4	€ 100,00
Week 6	€ 90,00
Week 8	€ 100,00
Week 10	€ 90,00
Week 12	€ 470,00
Week 14	€ 90,00
Week 16	€ 100,00
Week 18	€ 90,00
Week 20	€ 100,00
Week 24	€ 470,00
Week 36	€ 420,00
Week 48	€ 470,00
Week 60	€ 420,00
Week 72	€ 470,00
Week 84	€ 420,00
Week 96	€ 470,00
Week 108 (N+12) *	€ 420,00
Week 120 (N+24) *	€ 470,00
Unscheduled (visita non programmata)	€ 400,00

Unscheduled visit per prelievo ematico ad hoc (es: limited chemistry panel o altri analiti) (visita non programmata)	€ 90,00
Unscheduled visit-workup for hepatic enzyme elevations/hepatotoxicity (visita non programmata)	€ 120,00
Treatment Discontinuation	€ 470,00
Post DBT-SFU (ogni 8 settimane) **	€ 400,00
TOTALE costo paziente DBT after STD	€ 6.830,00

* Nella fase di DBT after STD dopo la week 96 i pazienti effettueranno una visita ogni 12 settimane fino alla fine della fase di DBT, i cui costi sono riportati nella tabella di cui sopra.

** La visita di Post DBT-SFU è richiesta solo per i pazienti che discontinuano la fase di DBT con fenebrutinib meno di 8 settimane prima della fine della fase di DBT.

Compenso per Open Label Extension Phase (OLE)

Tipologia di visita	Costo Unitario (Iva esclusa)
Baseline	€ 700,00
Week 2	€ 90,00
Week 4	€ 100,00
Week 6	€ 90,00
Week 8	€ 100,00
Week 10	€ 90,00
Week 12	€ 580,00
Week 14	€ 90,00
Week 16	€ 100,00
Week 18	€ 90,00
Week 20	€ 100,00
Week 24	€ 580,00
Week 36	€ 500,00
Week 48	€ 580,00
Week 60	€ 500,00
Week 72	€ 580,00
Week 84	€ 500,00
Week 96	€ 580,00
Safety Follow up	€ 400,00

Unscheduled (visita non programmata)	€ 500,00
Unscheduled visit per prelievo ematico ad hoc (es: limited chemistry panel o altri analiti) (visita non programmata)	€ 90,00
Unscheduled visit-workup for hepatic enzyme elevations/hepatotoxicity (visita non programmata)	€ 120,00
Treatment Discontinuation	€ 550,00
TOTALE costo paziente OLE	€ 7.610,00

Nel corso delle 3 fasi di studio (DBT, DBT after STD e OLE) verranno effettuate delle interviste telefoniche ogni 6 settimane al costo di € 40,00 + IVA per ogni intervista.

Per i pazienti che, dopo la firma del consenso, durante la fase di DBT risulteranno screening failure, sarà retribuito l'intero corrispettivo della visita di screening pari a € 600,00 + IVA, oltre l'eventuale costo delle prestazioni eseguite e riportate come da apposita tabella, purché i pazienti siano stati selezionati correttamente e la mancata idoneità all'arruolamento sia imputabile a cause non prevedibili dallo Sperimentatore. Pertanto non sarà rimborsato il corrispettivo per motivi che avrebbero potuto essere identificati nel corso di un'accurata anamnesi.

Verrà inoltre corrisposto, se dovuto, l'importo indicato nella tabella sottostante per le eventuali seguenti prestazioni:

Procedure / Attività	Costo Unitario (IVA esclusa)
RM encefalo smc	€ 350,00
RM rachide cervicale C1-C4 smc	€ 240,00
Duplicazione e anonimizzazione immagini RM per revisione centralizzata e invio	€ 150,00
Ecografia addome superiore (opzionale)	€ 78,00
TAC addome superiore smc (opzionale)	€ 110,00
Puntura lombare e prelievo CSF (opzionale)	€ 250,00
Biopsia del fegato (opzionale)	€ 80,00
Esame istocitopatologico apparato digerente: agobiopsia epatica (cod. 91.41.2) (opzionale)	€ 55,94
Consulto specialista epatologo/gastroenterologo (opzionale)	€ 150,00

.....omissis.....

A4. Liquidazione e fatture

- Il compenso deve essere liquidato a 60 giorni data fattura fine mese (d.f.f.m.) mediante bonifico bancario intestato a:

Azienda socio-sanitaria locale n. 8 di Cagliari

presso Banco di Sardegna – Filiale di Su Planu

Via Piero della Francesca 4/6 – 09047 Selargius CA

Codice IBAN: IT4800101544101000070783304

SWIFT BPMOIT22

.....omissis.....

- d) Il presente Addendum n. 1 viene sottoscritto con firma digitale ai sensi della normativa vigente. Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Addendum, ivi compresa l'imposta di bollo sull'originale informatico di cui all'art. 2 della Tabella Allegato A – tariffa parte I del DPR n. 642/1972, devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile; il presente Addendum sarà soggetto a imposta di registro con oneri a carico della parte interessata solo in caso d'uso ai sensi dell'articolo 5, comma secondo T.U delle disposizioni concernenti l'imposta di registro, approvato con D.P.R 26/04/1986 n.131.

Il Promotore provvederà all'assolvimento dell'imposta di bollo sull'originale informatico – tariffa parte I del DPR n.642/1972 in modalità virtuale ai sensi dell'art.15 del DPR n.642/1972, come da autorizzazione dell'Agenzia Entrate prot. n. 232924/2015 del 1/10/2015 (estensione dell'autorizzazione n. 3/6049/93 del 22/05/1993).

- e) Il presente Addendum n. 1 è efficace, ad ogni e qualsiasi effetto, a decorrere dalla data di sottoscrizione dello stesso. Ove le Parti abbiano dato esecuzione ad attività disciplinate dal presente Addendum n. 1 in data precedente a quella della sua ultima sottoscrizione e successiva a quella delle rispettive approvazioni indicate nelle premesse, tali attività, se eseguite medio tempore, dovranno considerarsi regolamentate dalle previsioni contenute nel presente Addendum 1.
- f) Rimangono invariate tutte le altre disposizioni di cui al Contratto in premessa, che qui si intendono integralmente richiamati.

Letto, approvato e sottoscritto digitalmente.

Monza,

per il Promotore

i Procuratori

Dott.ssa Paola Canese

Firma _____

Dott.ssa Simona Re

Firma _____

Cagliari,

per l'Azienda socio-sanitaria locale n. 8

il Commissario Straordinario

Dott. Aldo Atzori

Firma _____

Per presa visione delle disposizioni che lo riguardano:

lo Sperimentatore Principale

Prof.ssa Eleonora Cocco

Firma _____