

**Addendum N.1 AL CONTRATTO PER LA CONDUZIONE DELLA
SPERIMENTAZIONE CLINICA**

“UTILIZZO DEL DNA TUMORALE CIRCOLANTE PER INTENSIFICARE IL TRATTAMENTO POST-OPERATORIO DEI PAZIENTI CON TUMORE DEL COLON RESECATO IN STADIO III O IN STADIO II AD ALTO RISCHIO CON FOLFOXIRI ADIUVANTE E/O TRIFLURIDINA/TIPIRACILE POST-ADIUVANTE”

“Protocollo ERASE-CRC, codice EudraCT: 2021-002169-16”

TRA

“L’Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari” (d’ora innanzi denominato/a “Ente”), con sede legale in Via Ospedale n.ro 54 città Cagliari codice fiscale/P.I. 03108560925 nella persona del suo legale rappresentante Dott.ssa Chiara Seazzu, in qualità di Direttore Generale

E

La “Fondazione GONO” con sede legale in Via Goffredo Mameli, n. 3/1 città Genova codice fiscale 95013190103 e Partita Iva 03559150101 (d’ora innanzi denominato semplicemente “Promotore”) nella persona della Prof.ssa Chiara Cremolini in qualità di Legale Rappresentante, in qualità di Promotore

di seguito per brevità denominati/e singolarmente/collettivamente "la Parte/le Parti"

Premesso che:

- in data 17/03/2023 le Parti hanno sottoscritto un contratto (di seguito “Contratto”) per la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: “Utilizzo del DNA tumorale circolante per intensificare il trattamento post-operatorio dei pazienti con tumore del colon resecato in stadio III o in stadio II ad alto rischio con FOLFOXIRI adiuvante e/o Trifluridina/Tipiracile post-adiuvante”, Codice Protocollo ERASE-CRC, Numero EudraCT 2021-002169-16;
- lo studio ERASE-CRC è stato oggetto di un emendamento sostanziale dal codice “ES 04 Target-driven part 1”, che prevede l’aggiunta di una Coorte con Tumore del colon resecato in stadio III o in stadio II ad alto rischio Her2+ RAS Wild-Type con DNA Tumorale Circolante positivo dopo chirurgia. Parte 1 Target-Driven;
- I pazienti eleggibili al trattamento della Coorte target driven riceveranno 12 cicli di FOLFOX + Trastuzumab + Tucatinib e per tale motivo si è reso necessario aggiornare il contratto per la copertura dei costi derivati dall’uso del Trastuzumab e per la fornitura gratuita del farmaco Tucatinib;
- in data 05/10/2023 il Comitato Etico Territoriale Regione Toscana Area Vasta Nord Ovest, competente per tutto il territorio nazionale, ha approvato l’emendamento sostanziale dal codice “ES 04 Target-driven part 1”;
- a seguito dell’emendamento sopra citato si rende necessario emendare il Contratto tra le Parti, modificando L’Articolo 4, l’Articolo 5 e l’Allegato A del Contratto.

tutto ciò premesso, con la presente si conviene che:

Le Premesse costituiscono parte integrante e sostanziale del presente Addendum 1.

L’Articolo 4, l’Articolo 5 e l’Allegato A del Contratto si intendono sostituiti dai seguenti, con modifiche evidenziate in grassetto:

ART. 4 – Medicinali Sperimentali – Materiali e Servizi

4.1 Ai fini del presente Accordo si definiscono “Medicinali Sperimentali” i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (Oxaliplatino, Calcio Levofolinato, 5-Fluorouracile, Capecitabina, irinotecan, Trifluridina/ Tipiracile, **Tucatinib e Trastuzumab**), nonché (i) gli altri farmaci previsti dal protocollo in ottemperanza al D.M. 21 dicembre 2007, Allegato 1, punto 3 Tabella I, inclusi i medicinali da utilizzarsi in associazione o combinazione tra loro, ogniquale volta oggetto di studio sia appunto l’associazione o combinazione, e (ii) i medicinali ausiliari e la terapia di background, cioè lo standard terapeutico per la patologia oggetto di sperimentazione, qualora inclusi, secondo il protocollo sperimentale, nel confronto fra le diverse strategie terapeutiche oggetto di sperimentazione.

Ai sensi dell’art. 2 comma 2 del decreto ministeriale 30 novembre 2021, per la parte 1 e **nella parte 1 target-driven** dello studio i farmaci Oxaliplatino, Calcio Levofolinato, 5-Fluorouracile e Capecitabina, in quanto muniti di Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC), utilizzati secondo le indicazioni della stessa e dispensati a carico del SSN, non saranno forniti dal Promotore e verranno procurati dall’Ente.

Per la parte 1 target-driven il Promotore garantisce, sotto la propria supervisione, la fornitura gratuita all’Ente del farmaco Tucatinib subordinatamente a specifico accordo contrattuale tra Fondazione GONO e Seagen.

Per la parte 2, il Promotore garantisce, sotto la propria supervisione, la fornitura gratuita all’Ente del farmaco Trifluridina/ Tipiracile subordinatamente a specifico accordo contrattuale tra Fondazione GONO e SERVIER.

I farmaci Trifluridina/ Tipiracile e **Tucatinib** dovranno essere forniti all’Ente per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all’esecuzione della stessa.

La ricezione e il tracciamento del farmaco dovrà avvenire con la registrazione dei lotti. Restano a carico dell’Ente le terapie di background non incluse nelle strategie terapeutiche di confronto.

Le quantità del farmaco fornito deve essere adeguata alla numerosità della casistica trattata.

4.2 I farmaci Trifluridina/ Tipiracile & **Tucatinib** dovranno essere inviati dal Promotore alla Farmacia dell’Ente che provvederà alla loro registrazione, appropriata conservazione e consegna allo Sperimentatore principale, così come previsto dal Protocollo e dalla normativa vigente.

4.3 I farmaci Trifluridina/ Tipiracile & **Tucatinib** dovranno essere muniti di adeguato documento di trasporto destinato alla Farmacia, con la descrizione del tipo di farmaco, della sua quantità, del lotto di preparazione, dei requisiti per la conservazione, della scadenza e i riferimenti alla Sperimentazione (codice di protocollo, Sperimentatore principale e Centro di Sperimentazione interessato).

4.4 Il Promotore si impegna a fornire gratuitamente all’Ente, per tutta la durata della Sperimentazione e nelle quantità necessarie e sufficienti all’esecuzione della Sperimentazione, ogni materiale necessario all’esecuzione della Sperimentazione (di seguito, “Materiali”), inerenti gli obiettivi primari e secondari della Sperimentazione (di seguito, “Servizi”). L’Ente e lo Sperimentatore principale devono utilizzare i Medicinali Sperimentali e i Materiali / Servizi forniti dal Promotore esclusivamente nell’ambito e per l’esecuzione della Sperimentazione. L’Ente non deve trasferire o cedere a terzi Medicinali Sperimentali e/o Materiali forniti dal Promotore ai sensi del presente Contratto.

4.5 I Medicinali Sperimentali non scaduti o non altrimenti utilizzabili, ovvero non utilizzati al termine della Sperimentazione, saranno integralmente ritirati dal Promotore (o suo incaricato) e successivamente smaltiti a sue spese.

ART. 5 – Corrispettivo

5.1 A copertura dei costi derivati dall’uso dell’Irinotecan nel trattamento dei pazienti arruolati nel braccio sperimentale della Parte 1, l’ammontare del contributo dovuto dal Promotore è fissato di comune accordo in

Euro 30 + I.V.A. per ogni ciclo a copertura del costo del farmaco utilizzato, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1). Tale ammontare sarà destinato al rimborso del farmaco fornito dalla Farmacia.

A copertura dei costi derivati dall'uso del Trastuzumab nel trattamento dei pazienti arruolati nella coorte parte 1 target-driven, l'ammontare del contributo dovuto dal Promotore è fissato di comune accordo in Euro 225,00 + I.V.A. per il ciclo 1 e in Euro 170,00 per ogni ciclo successivo, a copertura del costo del farmaco utilizzato, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1). Tale ammontare sarà destinato al rimborso del farmaco fornito dalla Farmacia.

5.2 Il Promotore si impegna a corrispondere all'Ente quanto dovuto ai sensi del presente articolo sulla base di quanto risulta da adeguato prospetto/rendiconto giustificativo, concordato tra le Parti a fronte di emissione di regolare fattura da parte dello stesso, sulla base di rendiconto presentato dal Promotore d'intesa con lo Sperimentatore da inviare ai seguenti indirizzi: ser.bilancio@pec.aoucagliari.it e nella causale di pagamento dovrà essere specificato: il cod. Protocollo della sperimentazione, il n. EudraCT (se applicabile), il nome del lo Sperimentatore Principale, il periodo di riferimento, il numero e il codice dei pazienti.

Il pagamento del rimborso di cui sopra verrà effettuato con la cadenza annuale indicata nel Budget (Allegato A) sulla base del numero dei pazienti coinvolti, nel relativo periodo, nel braccio sperimentale della parte 1 dello studio e in presenza delle relative CRF/eCRF debitamente compilate e ritenute valide dal Promotore in base alle attività svolte.

5.3 L'Ente non riceverà alcun rimborso di farmaco per pazienti non valutabili a causa di inosservanza del Protocollo, di violazione delle norme di Buona Pratica Clinica o di mancato rispetto della normativa vigente in materia di sperimentazioni cliniche di medicinali. L'Ente non avrà diritto ad alcun rimborso anche per pazienti coinvolti successivamente alla comunicazione di interruzione e/o conclusione della Sperimentazione da parte del Promotore od oltre il numero massimo di soggetti da includere ai sensi del presente Contratto, ove non concordati con il Promotore.

5.4 Se nel corso dello svolgimento della Sperimentazione si rendesse necessario aumentare il supporto economico a favore dell'Ente, il Promotore potrà integrare, con un addendum/emendamento, il presente Contratto, prevedendo l'adeguato aumento del Budget qui allegato.

5.5 In ottemperanza alla normativa sull'obbligo della fatturazione elettronica per le cessioni di beni e per la prestazione di servizi anche tra privati, l'Ente emetterà fatture formato XML (Extensible Markup Language) e trasmesse tramite il Sistema di Interscambio (SDI).

Lo Sponsor comunica i dati necessari per l'emissione della fattura elettronica:

RAGIONE SOCIALE Fondazione GONO
CODICE DESTINATARIO/PEC: BA6ET11
C.F. 95013190103
P.IVA 03559150101

5.6 I costi relativi alla spedizione dei campioni biologici presso i laboratori centralizzati saranno a carico del Promotore.

Allegato A BUDGET

ONERI E COMPENSI

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

Includere, a titolo di esempio le seguenti voci:

- Fornitura del/i Medicinale/i Sperimentale/i e/o di ogni altro materiale in sperimentazione o necessario allo svolgimento della stessa affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N.: (farmaco Trifluridina/ Tipiracile, subordinatamente a specifico accordo contrattuale tra Fondazione GONO e SERVIER, **Tucatinib subordinatamente a specifico accordo contrattuale tra Fondazione GONO e Seagen**) nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione dello Studio, materiale (ghiaccio secco) e supporti (kit) per la raccolta dei campioni biologici (sangue e tessuto) previsti dal protocollo, eCRF) sono a carico del Promotore dello studio.
- Rimborso riconosciuto dal Promotore per ogni ciclo di trattamento con Irinotecan: € 30 + IVA.
- Rimborso riconosciuto dal Promotore per il trattamento con Trastuzumab: € 225,00 + I.V.A. per il ciclo 1 e € 170,00 per ogni ciclo successivo.

Omississ...

Rimangono ferme, per quanto non derogate dalla presente, tutte le altre clausole e condizioni di cui al Contratto.

Il presente Addendum nr. 1 viene sottoscritto con firma digitale ai sensi della normativa vigente.

Il Promotore è iscritto all'Anagrafe Unica delle Onlus con provvedimento dell'Agenzia delle Entrate, Direzione Regionale della Liguria, Registro Ufficiale n 6279, pertanto il presente atto è esente dal versamento dell'imposta di bollo, ai sensi dell'Art.10 e 17 DLGS 460 del 04/12/1997.

Letto, approvato e sottoscritto

Per il Promotore
Il Legale Rappresentante o suo delegato
Il Presidente della Fondazione GONO
Prof. Chiara Cremolini
Firma

Per l'Ente
Il Legale Rappresentante o suo delegato
Dott.ssa Chiara Seazzu
Firma

Per Presa visione ed accettazione,
Lo Sperimentatore principale
Prof. Mario Scartozzi
Firma _____