

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

**“Protocollo 209227, codice EudraCT: 2019-003981-42”**

TRA

**l'Azienda USL Toscana Centro**, Nuovo Ospedale di Prato Santo Stefano (d'ora innanzi denominato "Ente"), con sede legale in Firenze, P.zza Santa Maria Nuova ,1 – 50122 Firenze C.F./P.I. 06593810481, in persona del Legale Rappresentante, Dr. Paolo Marchese Morello, in qualità di *Direttore Generale*, che ha munito di idonei poteri di firma del presente atto il Direttore Staff della Direzione Sanitaria Dr Roberto Biagini nato il 31.1.1958 a Buggiano (PT) CF: BGNRRT58A31B251C, (d'ora innanzi denominato "Delegato")

E

**GlaxoSmithKline S.p.A.**, con sede Legale in Verona, Viale dell'Agricoltura 7, capitale Sociale € 65.250.000,00 int. versato, società unipersonale sottoposta all'attività di direzione e coordinamento di GlaxoSmithKline plc, n. di iscrizione al Registro delle Imprese di Verona, Codice Fiscale e Partita I.V.A.: 00212840235, in persona della Dott. Roberto Vallalta nella sua qualità di procuratore e di Clinical Operations Director (di seguito "GSK"), che in forza di mandato in data 10/06/2020 agisce in nome proprio e per conto del Promotore della sperimentazione GlaxoSmithKline Research and Development Limited, con sede legale in 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Regno Unito, (di seguito "Promotore")

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

**Premesso che:**

- in data 14 Dicembre 2020 le Parti hanno sottoscritto un contratto (di seguito "Contratto") per la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: **“Studio di fase II/III, randomizzato, in doppio cieco, adattivo, su GSK3359609 in associazione a pembrolizumab e alla chemioterapia con 5FU-platino a confronto con placebo in associazione a pembrolizumab più chemioterapia con 5FU-platino per il trattamento di prima linea del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo ricorrente/metastatico”**, Codice Protocollo 209227 (INDUCE 4), Numero EudraCT 2019-003981-42, autorizzato con Determina Dirigenziale, Provvedimento nr. 2752 del 15/12/2020;
- lo studio 209227 è stato oggetto di un emendamento sostanziale dal codice D2019-6574-A07-IT, che ha eliminato alcune attività ed anche ridotto la frequenza di alcune procedure da eseguirsi localmente
- in data 16/11/2021 il Comitato Etico locale ha approvato l'emendamento “D2019-6574-A07-IT”;
- la modifica relativa al corrispettivo delle singole visite ha efficacia a partire dalla data di invio dell'emendamento “D2019-6574-A06-IT” del 20 Maggio 2021 (misure urgenti) e successivo “D2019-6574-A07-IT” del 08 Agosto, pertanto le visite eseguite precedentemente saranno corrisposte sulla base del contratto iniziale fino al 20 Maggio 2021.

A tal proposito, verrà richiesta dal Promotore apposita fattura a saldo delle attività eseguite fino al 20 Maggio 2021.

**tutto ciò premesso, con la presente si conviene che**

- **ART. 6 – CORRISPETTIVO, capoverso 6.1 viene integralmente sostituito dal seguente:**

6.1 Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF e le cui queries siano state correttamente risolte, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 38.600,00 (trentottomilaseicento/00) + IVA per paziente come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).

- **Allegato A - A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione e A2. Oneri e compensi vengono integralmente sostituiti dai seguenti:**

#### **A1. Estremi di riferimento della Sperimentazione**

Titolo Protocollo: Studio di fase II/III, randomizzato, in doppio cieco, adattivo, su GSK3359609 in associazione a pembrolizumab e alla chemioterapia con 5FU-platino a confronto con placebo in associazione a pembrolizumab più chemioterapia con 5FU-platino per il trattamento di prima linea del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo ricorrente/metastatico

- Numero Eudract 2019-003981-42
- Fase dello studio II/III
- Codice Protocollo, Versione e data: 209227 – versione 01 – 13.04.2020
- Promotore: GlaxoSmithKline R&D Ltd, con sede legale in 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Regno Unito – Referente: Silvia Stotter-Brooks, tel +442089904624 email [silvia.x.stotter-brooks@gsk.com](mailto:silvia.x.stotter-brooks@gsk.com)
- GSK:GlaxoSmithKline SpA Viale dell'Agricoltura 7, 37135 Verona – Referente: Dr.ssa Federica Danzi tel +393485317801 email [federica.e.danzi@gsk.com](mailto:federica.e.danzi@gsk.com);
- Sperimentatore Principale: Prof. Giacomo Baldi, Oncologia Medica, Nuovo Ospedale di Prato Santo Stefano, Via Suor Niccolina Infermiera 20/22, 59100 Prato (Tel 0574802531 – email: [giacomogiulio.baldi@uslcentro.toscana.it](mailto:giacomogiulio.baldi@uslcentro.toscana.it))
- Numero di pazienti previsti: 300 soggetti randomizzati globalmente se lo studio resterà di fase II. 640 soggetti randomizzati globalmente se lo studio passerà da un disegno di fase II a uno di fase III. L'arruolamento è di tipo competitivo.
- Durata dello studio: La data di termine della sperimentazione è prevista indicativamente entro 13 Maggio 2024

#### **A2. Oneri e compensi**

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

- Oneri fissi per il Comitato Etico (Centro satellite sperimentazioni farmacologiche)
- Oneri fissi per spese generali (se richiesto dall'Ente)
- 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. (kit diagnostici, dispositivi medici, ecc.): GSK3359609, Pembrolizumab, 5-Fluorouracile, Carboplatino, Cisplatino.

GSK provvederà al rimborso all'Ente delle sacche di soluzione salina per la somministrazione dei farmaci in studio come previsto dal Protocollo, previo resoconto dettagliato di quanto dispensato da parte dell'Azienda Usl Toscana Centro stesso ed esposizione dei costi in fattura con applicazione di IVA

- Compenso a paziente completato: € 38.600,00 (trentottomilaseicento/00) + IVA  
 Dettaglio Visita Compenso/paziente:

Screening	1600 euro + IVA
Ciclo 1 (day 1)	1300 euro + IVA
Ciclo 2 (week 3)	1300 euro + IVA
Ciclo 3 (week 6)	1300 euro + IVA
Ciclo 4 (week 9)	1500 euro + IVA
Ciclo 5 (week 12)	1300 euro + IVA
Ciclo 6 (week 15)	1500 euro + IVA
Ciclo 7 (week 18)	800 euro + IVA
Ciclo 8 (week 21)	1000 euro + IVA
Ciclo 9 (week 24)	700 euro + IVA
Ciclo 10 (week 27)	1000 euro + IVA
Ciclo 11 (week 30)	700 euro + IVA
Ciclo 12 (week 33)	1000 euro + IVA
Ciclo 13 (week 36)	700 euro + IVA
Ciclo 14 (week 39)	1000 euro + IVA
Ciclo 15 (week 42)	700 euro + IVA
Ciclo 16 (week 45)	1000 euro + IVA
Ciclo 17 (week 48)	700 euro + IVA
Ciclo 18 (week 51)	1000 euro + IVA
Ciclo 19 (week 54)	700 euro + IVA
Ciclo 20 (week 57)	700 euro + IVA
Ciclo 21 (week 60)	700 euro + IVA
Ciclo 22 (week 63)	1000 euro + IVA
Ciclo 23 (week 66)	700 euro + IVA
Ciclo 24 (week 69)	700 euro + IVA
Ciclo 25 (week 72)	700 euro + IVA
Ciclo 26 (week 75)	1000 euro + IVA
Ciclo 27 (week 78)	700 euro + IVA
Ciclo 28 (week 81)	700 euro + IVA
Ciclo 29 (week 84)	700 euro + IVA
Ciclo 30 (week 87)	1000 euro + IVA

Ciclo 31 (week 90)	700 euro + IVA
Ciclo 32 (week 93)	700 euro + IVA
Ciclo 33 (week 96)	700 euro + IVA
Ciclo 34 (week 99)	1000 euro + IVA
Ciclo 35 (week 102)	700 euro + IVA
TDV	700 euro + IVA
PFS Clinical Follow up	600 euro + IVA
PFS Clinical Follow up	600 euro + IVA
OS Telephone Follow Up	500 euro + IVA
OS Telephone Follow Up	500 euro + IVA
OS Telephone Follow Up	500 euro + IVA
OS Telephone Follow Up	500 euro + IVA
OS Telephone Follow Up	500 euro + IVA
OS Telephone Follow Up	500 euro + IVA
OS Telephone Follow Up	500 euro + IVA

Verranno corrisposti inoltre per pazienti screening failure: Euro 1.000,00 (mille/00) + IVA cadauno, oltre al costo degli esami previsti alla visita di screening.

**Parte 2 Costi aggiuntivi per esami strumentali e/o di laboratorio da effettuarsi sulla base del Tariffario**

*Dettaglio dei costi aggiuntivi* (gli importi indicati verranno corrisposti sulla base del Tariffario della Regione Toscana vigente al momento della stipula della presente convenzione):

<b>Cod Tariffario</b>	<b>Descrizione Esame</b>	<b>Note</b>	<b>Importo (euro)</b>
90.27.5	Test di gravidanza su siero (solo donne potenzialmente fertili)	<p>Visita di Screening e in tutte le visite successive come da protocollo per le donne in età fertile.</p> <p>Nota: un test sulle urine potrà sostituire questo esame in linea</p>	15,00

		con il protocollo.	
90.27.3	Test di gravidanza sulle urine (solo donne potenzialmente fertili)	Visita di Screening e in tutte le visite successive come da protocollo per le donne in età fertile in sostituzione del test sul siero.  Nota: esame da utilizzare a discrezione del centro.	7,00
91.18.3	Virus Epatite B Antigene	Visita di Screening.  Nota: Qualora il test sia già stato eseguito nei 3 mesi precedenti la randomizzazione, non è necessario ripetere il test allo screening (vedi Tabella 15 del Protocollo).	10,00
91.19.5	Virus Epatite C (HCV) Anticorpi	Visita di Screening.  Nota: Qualora il test sia già stato eseguito nei 3 mesi precedenti la randomizzazione, non è necessario ripetere il test allo screening (vedi Tabella 15 del Protocollo).	9,00
91.19.4	Virus Epatite C (HCV) Analisi quantitativa di HCV RNA	Visita di Screening.	80,00

		Nota: l'esame è opzionale in caso di test Epatite C anticorpo positivo.	
90.62.2	Ematologia (emocromo completo)	Visita di Screening, tutte le Visite di trattamento fino alla Week 21 e poi ogni 3 settimane e TDV	4,00
<b>Chimica Clinica</b>			
90.44.1	Urea	Visita di Screening, tutte le Visite di trattamento fino alla Week 21 e poi ogni 3 settimane e TDV	2,00
90.37.4	Potassio		2,00
90.10.4	Bilirubina		2,00
90.09.2	AST (SGOT)		2,00
90.16.3	Creatinina		2,00
90.40.4	Sodio		2,00
90.38.5	Proteine Totali		2,00
90.04.5	ALT (SGPT)		3,00
90.27.1	Glucosio		2,00
90.11.4	Calcio		2,00
90.05.1	Albumina		3,00
90.23.5	Fosfatasi Alcalina		2,00
90.44.3	Analisi delle Urine		
<b>Funzionalità Tiroidea</b>			
90.42.1	TSH	Visita di Screening, Visita Week 6 e poi ogni 6 settimane e TDV	8,00
90.43.3	Free T3		10,00
90.42.3	Free T4		10,00
<b>Coagulazione</b>			
90.75.4	INR o PT	Visita di Screening, tutte le Visite di trattamento fino alla Week 21 e poi ogni 3 settimane e TDV	4,00
90.76.1	aPTT		3,00

<b>Funzionalità Cardiaca</b>			
90.82.3	Troponina I o T	Visita di Screening, e se clinicamente indicato.	17,00
88.72.2	Ecocardio (ECHO)	Visita di Screening, e se clinicamente indicato.	50,00
89.52	Elettrocardiogramma con intervalli (ECG 12 lead)	Visita di Screening, e se clinicamente indicato.	13,00
87.41.1 87.03.8 88.01.2 87.03.1	TAC (4 distretti)	Visita di Screening, Visite Week 9, Week 15,  Nota: (è mandatoria la TAC del torace-addome-testa/collo con/senza contrasto) La TAC del cervello è richiesta solo se clinicamente indicato.	173,00 173,00 173,00 173,00
<b>Procedure alternative a quelle sopra descritte o richieste se clinicamente indicate</b>			
	Angiocardioscintigrafia all'equilibrio (MUGA)	Visita di Screening, e se clinicamente indicato. Nota: in alternativa all'Ecocardio (ECHO).	Come da tariffario
	Biopsia del cavo orale	Richiesto allo screening se non è presente un tessuto tumorale archiviato non più	Come da tariffario

		vecchio di due anni.  Nota: La biopsia è facoltativa durante il periodo di trattamento e/o alla progressione della malattia.	
	Risonanza magnetica nucleare (RM) del cervello e del tronco encefalico, senza e con contrasto	Nota: procedura alternativa alla TAC in caso di allergie al mezzo di contrasto.	Come da tariffario
	Risonanza magnetica nucleare (RM) del collo, senza e con contrasto	Nota: procedura alternativa alla TAC in caso di allergie al mezzo di contrasto.	Come da tariffario
	Risonanza magnetica nucleare (RM) del torace, senza e con contrasto	Nota: procedura alternativa alla TAC in caso di allergie al mezzo di contrasto.	Come da tariffario
	Risonanza magnetica nucleare (RM) dell'addome superiore, senza e con contrasto	Nota: procedura alternativa alla TAC in caso di allergie al mezzo di contrasto.	Come da tariffario
	Scintigrafia Ossea	Se clinicamente indicato.	Come da tariffario
	Tomografia ad emissione di positroni (FDG-PET)	Nota: procedura alternativa alla TAC ammessa solo se la parte TC è con contrasto e sia qualitativamente diagnostica	Come da tariffario
<b>Reazioni relative all'infusione (pannello esami richiesto)</b>			
	Triptasi sierica	Valutazione richiesta nei partecipanti che manifestano anafilassi, grave	Come da tariffario

		ipersensibilità, o eventi avversi relazionati alla somministrazione del trattamento in studio e che ha portato al ritiro del soggetto dallo studio.	
	Proteina C-Reattiva sierica		Come da tariffario
	Ferritina sierica		Come da tariffario

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

Letto, approvato e sottoscritto digitalmente

Firenze, li \_\_\_\_\_

**Per l'Ente**

**p. l'Azienda USL Toscana Centro**

il Direttore Staff della Direzione Sanitaria

Dott. Roberto Biagini

Firmato digitalmente

Verona, li \_\_\_\_\_

**Per GSK: GlaxoSmithKline S.p.A.**

Clinical Operations Director

Dott. Roberto Vallalta

Firmato digitalmente

*Imposta di bollo assolta in modo virtuale ex art. 15 del D.P.R. n. 642/1972 – Autorizzazione dell'Agenzia delle Entrate Ufficio Territoriale di Verona 1 n. 216 del 22/01/2021*