

**1° ATTO DI MODIFICA AL CONTRATTO
PER LA CONDUZIONE DI SPERIMENTAZIONE CLINICA**

Cod. Protocollo: EFC17872

TRA

L'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA SAN LUIGI GONZAGA, con sede legale in Orbassano, Regione Gonzole, 10 – 10043 Orbassano – Torino, Codice Fiscale n. 95501020010, Partita IVA n. 02698540016, rappresentata dal Dott. Davide Minniti in qualità di Direttore Generale, munito di idonei poteri di firma (d'ora innanzi denominato **"Ente"**)

E

Università degli Studi di Torino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche (d'ora innanzi denominata **"Università"**), C.F. 80088230018, P.IVA. 02099550010, con sede legale a Torino in Via Verdi 8 e sede amministrativa a Orbassano in Regione Gonzole 10, rappresentato da:

a) Prof. ssa Paola Costelli – Direttore del dipartimento individuato ai sensi dell'art. 66 – comma 2 del "Regolamento di Amministrazione, Finanza e Contabilità", emanato con Decreto Rettorale n. 3106 del 26/09/2017;

b) Dott.ssa Antonella Trombetta - Dirigente del Polo di Medicina, per quanto di competenza e per quanto previsto dagli artt. 29 comma 1 e 66 comma 1 del Regolamento di Amministrazione, Finanza e Contabilità emanato con Decreto Rettorale n. 3106 del 26/09/2017 che dispone in ordine alla capacità negoziale e alla stipulazione del contratto, entrambi domiciliati, ai fini del presente atto, presso la sede del Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche

E

SANOFI S.r.l. Socio Unico, direzione e coordinamento Sanofi (Francia), con sede legale ed uffici in Viale Bodio 37/b, 20158 Milano, C.F. n. 00832400154 e P.IVA n. 00832400154, in persona del Procuratore Dott.ssa Silvia Michelagnoli che agisce in qualità di rappresentante del promotore della Sperimentazione, Sanofi-Aventis Recherche & Développement, con sede legale in 13 quai Jules Guesde 94400 Vitry-sur-Seine, Francia, P. IVA n. FR 67713002269 al quale pertanto continueranno ad essere riferibili le situazioni, i diritti e gli obblighi connessi al ruolo, anche se formalmente assunti dalla o comunque riferiti a fini operativi a Sanofi S.r.l., che agisce quindi nella predetta qualità (d'ora innanzi denominato **"Promotore"**)

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

Premesso che:

- in data 21 ottobre 2025 le Parti hanno sottoscritto un contratto (di seguito il "**Contratto**") per l'esecuzione dello studio clinico multicentrico di Fase 3:
 - dal titolo: *"Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, a gruppi sequenziali, della durata di 52 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di rilzabrutinib in pazienti di età compresa tra 10 e 65 anni affetti da anemia falciforme (LIBRA)"*
 - EU CT n. 2024-518645-17-00
 - Protocollo di studio n. **EFC17872**di seguito la "**Sperimentazione**", in esecuzione presso la S.S.D. Microcitemie e malattie rare ematologiche diretta dal Prof. Giovanni Battista Ferrero (di seguito il "**Centro di sperimentazione**"), sotto la responsabilità dello Sperimentatore, Dr. Vincenzo VOI (di seguito lo "**Sperimentatore principale**");
- a seguito del rilascio della Modifica Sostanziale 3 (SM-03) al protocollo di studio si è reso necessario modificare il Contratto come indicato nell'articolo 1 del presente 1° Atto di Modifica;
- la Modifica Sostanziale 3 (SM-03), che include il Protocollo emendato 03 del 13 gennaio 2026, è stata regolarmente autorizzata a norma del Capo III del Regolamento, previo provvedimento di autorizzazione nazionale AIFA caricato sul portale UE di cui all'art. 80 del Regolamento in data 1° giugno 2026, che include il parere emesso dal Territoriale Lombardia 3 (di seguito "**Comitato Etico**");
- in data 1° aprile 2026 è cambiato il referente scientifico del Promotore relativamente alla Sperimentazione;
- l'Ente ha approvato il presente 1° Atto di Modifica al Contratto con deliberazione n. ____ del _____;
- il Consiglio del Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche dell'Università degli Studi di Torino ha autorizzato la stipula del presente 1° Atto di Modifica al Contratto in data _____.

**Tutto ciò premesso quale parte integrante e sostanziale
del presente 1° Atto di Modifica, le Parti convengono e stipulano quanto segue**

ARTICOLO 1. OGGETTO

1.1 Il Protocollo emendato 03 del 13 gennaio 2026 prevede le seguenti modifiche:

- cambio del titolo del Protocollo che diventa: *"Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, **con disegno flessibile**"*

adattivo, della durata di 52 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di rilzabrutinib in partecipanti di età compresa tra 10 e 65 anni affetti da anemia falciforme (LIBRA)"

- intervista telefonica qualitativa prevista alle settimane 52 e 64 resa opzionale e non più obbligatoria. L'intervista sarà proposta a circa 40 partecipanti a livello globale e condotta dal Vendor Clinigma®, previo consenso del partecipante;
- modifica della *Flow Chart* del Protocollo con aggiunta di alcune valutazioni/test sia obbligatorie che opzionali.

1.2 Lo Sperimentatore Principale si impegna ad ottenere da parte del partecipante la firma della nuova versione dei moduli di Consenso Informato, secondo i documenti approvati dal Comitato Etico.

1.3 A far data dal 1° aprile 2026 il referente scientifico del Promotore per la Sperimentazione è la Dr.ssa Rossella Candiani (*Clinical Study Unit Team Leader*; e-mail: *rossella.candiani@sanofi.com*).

ARTICOLO 3. MODIFICHE DEI COMPENSI

3.1 L'art. 6.1 del Contratto viene modificato come segue (modifiche in grassetto):

Il corrispettivo pattuito, preventivamente valutato dall'Ente e dall'Università, per paziente eleggibile, valutabile e che abbia completato il trattamento sperimentale secondo il Protocollo e per il quale sia stata compilata validamente la relativa eCRF, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente e dall'Università per l'esecuzione della Sperimentazione e dei costi di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € **19.961,00** + IVA per i pazienti che completano la parte A dello Studio, ad € **15.464,00** + IVA per i pazienti che completano la parte B dello Studio (primo anno) e ad € **11.736,00** +IVA per i pazienti che completano la parte B dello Studio dal secondo anno in poi, come meglio dettagliato nel Budget qui allegato sub A, Parte 1 b). Salvo quanto diversamente indicato nell'Allegato A , Parte 1 b). il corrispettivo sopra indicato verrà suddiviso al 50% tra Ente e Università.

3.2 Le Parti intendono sostituire le tabelle dei costi visita presenti nell'Allegato A – Parte 1b del Contratto con le seguenti tabelle:

Parte A in doppio cieco [importi da ripartire al 50% fra l'Ente e l'Università]

Attività	Importo (Euro, IVA esclusa)
Visita 1 - Visita di <i>Screening</i>	1.436,00
Visita 2 – Giorno 1	1.932,00
Visita 3 -Settimana 2	964,00
Visita 4 -Settimana 4	1.187,00
Visita 5 -Settimana 8	837,00
Visita 6 -Settimana 12	1.617,00

Attività	Importo (Euro, IVA esclusa)
Visita 7 -Settimana 16	825,00
Visita 8 -Settimana 20	879,00
Visita 9 -Settimana 24	1.797,00
Visita 10 -Settimana 28	825,00
Visita 11 -Settimana 32	825,00
Visita 12 -Settimana 36	998,00
Visita 13 -Settimana 40	825,00
Visita 14 -Settimana 44	1.113,00
Visita 15 -Settimana 48	967,00
Visita 16 -Settimana 52 (da considerarsi come EoT se il paziente non prosegue nella parte B)	1.605,00
Visita di conclusione dello studio (EoS)- Settimana 54 (se il paziente non prosegue nella parte B)	1.329,00
TOTALE	19.961,00

Parte B: estensione a lungo termine in aperto (primo anno) [importi da ripartire al 50% fra l'Ente e l'Università]

Attività	Importo (Euro, IVA esclusa)
Visita 16 – Settimana 52 (sostituisce la V16 della Parte A)	1.206,00
Visita 17 -Settimana 54 (sostituisce la V17 della Parte A)	1.123,00
Visita 18 -Settimana 56	962,00
Visita 19 -Settimana 60	976,00
Visita 20 -Settimana 64	1.460,00
Contatto telefonico -Settimana 68	150,00
Visita 21 -Settimana 72	1.107,00
Contatto telefonico -Settimana 76	150,00
Visita 22 -Settimana 80	1.662,00
Contatto telefonico -Settimana 84	150,00
Visita 23 -Settimana 88	1.098,00
Contatto telefonico -Settimana 92	150,00
Visita 24 -Settimana 96	1.662,00
Contatto telefonico -Settimana 100	150,00
Visita 25 -Settimana 104 (da considerarsi EoT in caso il paziente non prosegua con lo studio)	1.953,00
Visita 26 -Settimana 106 (da considerarsi EoS in caso il paziente non prosegue lo Studio dal secondo anno in poi)	1.505,00
TOTALE	15.464,00

Parte B: Studio in aperto con estensione a lungo termine dal secondo anno in poi [importi da ripartire al 50% fra l'Ente e l'Università]

Attività	Importo (Euro, IVA esclusa)
Contatto telefonico -Settimana 108	150,00
Contatto telefonico -Settimana 112	150,00
Visita 27 -Settimana 116	1.511,00
Contatto telefonico -Settimana 120	150,00
Contatto telefonico -Settimana 124	150,00
Visita 28 (completa di ECG e HIV, epatite B e C, Covid test) -Settimana 128	1.701,00
Contatto telefonico -Settimana 132	150,00
Contatto telefonico -Settimana 136	150,00
Visita 29 -Settimana 140	1.511,00
Contatto telefonico -Settimana 144	150,00
Contatto telefonico -Settimana 148	150,00
Visita 30 (completa di ECG e HIV, epatite B e C, Covid test)-Settimana 152	1.701,00
Contatto telefonico -Settimana 156	150,00
Contatto telefonico -Settimana 160	150,00
Visita 31 -Settimana 164	1.511,00
Contatto telefonico -Settimana 168	150,00
Contatto telefonico -Settimana 172	150,00
Visita 32 (completa di ECG e HIV, epatite B e C, Covid test)-Settimana 176	1.701,00
Contatto telefonico -Settimana 180	150,00
Contatto telefonico -Settimana 184	150,00
TOTALE	11.736,00
Per ogni contatto telefonico aggiuntivo	150,00
Per ogni visita aggiuntiva successiva alla settimana 176	1.511,00
Per ogni visita aggiuntiva successiva alla settimana 176 completa di ECG e HIV, epatite B e C, Covid test	1.701,00

I costi visita sopra riportati includono i costi di tutte le procedure previste da *Flow chart* del Protocollo, nonché i costi per la dispensazione dei Medicinali Sperimentali, ad esclusione delle procedure riportate nella parte 2 del presente Atto.

Compenso per *screening failure*: € 1.436,00 + IVA [importo da ripartire al 50% fra l'Ente e l'Università];

Compenso per visita *Unscheduled* (esame obiettivo e segni vitali, inclusa eventuale

dispensazione del Medicinale Sperimentale, se applicabile): € 300,00 euro [importo da ripartire al 50% fra l'Ente e l'Università];

Compenso per visita *Unscheduled* come descritta nel Protocollo: € 1.323,00 + IVA [importo da ripartire al 50% fra l'Ente e l'Università];

Compenso per Visita di interruzione prematura dello Studio: € 1.575,00 + IVA [importo da ripartire al 50% fra l'Ente e l'Università].

3.2 Le Parti intendono sostituire la tabella degli esami opzionali presenti nell'Allegato A – Parte 2 del Contratto con la seguente tabella:

ESAMI Opzionali o Facoltativi secondo il Protocollo [importi da corrispondere all'Ente]

DESCRIZIONE ESAME	Note	IMPORTO unitario (Euro, IVA esclusa)
<i>Re-consenting</i>	In caso sia necessario firmare una versione aggiornata di consenso informato a seguito di emendamento	50,00
Consenso informato per Genomica, DNA, Genetica	Se richiesto consenso separato	25,00
<i>Serious adverse events</i> (SAE)	Gestione segnalazioni e follow-Ups	80,00
Assenso per pazienti minori		40,00
Consulto o visita con specialista (pediatra/dermatologo/oftalmologo)		150,00
Ospedalizzazione in caso di prelievi ravvicinati di PK/ADA (1 notte)	Per notte	950,00
Unscheduled ECG – ECG semplice a 12 derivazioni, refertazione inclusa	In aggiunta alla <i>flow-chart</i> del Protocollo, se clinicamente indicato	75,00
Ecocardiogramma		160,00
Unscheduled -raccolta e gestione campione per analisi aggiuntiva presso lab centralizzato		48,00
COVID-19 test (Molecolare)		100,00

DESCRIZIONE ESAME	Note	IMPORTO unitario (Euro, IVA esclusa)
COVID-19 test (antigenico)		24,00
Esame ematologico come da Protocollo	Se necessario eseguire o ripetere localmente	40,00
Esami biochimici: albumina, bilirubina (diretta, indiretta e totale), calcio totale, anidride carbonica (bicarbonato), cloruro, creatinina, glucosio, fosfatasi alcalina, potassio, proteine totali, sodio, alanina ammino transferasi (ALT) (SGPT), Aspartato amino transferasi (AST) (SGOT), Urea azotata (BUN), CPK, Immunoglobuline: total IgE, total IgG, total IgM, ferritina, LDH, NT-proBNP, aptoglobina	Se necessario eseguire o ripetere localmente	130,00
Creatinfosfochinasi (CPK), Creatinchinasi (CK)	Se necessario eseguire o ripetere localmente	20,00
Biomarkers di coagulazione: PT/INR, tempo di trombina, tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), D-dimero, fibrinogeno e livello di trombina/antitrombina (TAT)	Se necessario eseguire o ripetere localmente	50,00
Ferritina	Se necessario eseguire o ripetere localmente	30,00
Esame Opzionale di Farmacogenetica: prelievo gestione e invio del campione al Lab centrale		65,00
Farmacocinetica: campione in bambini e adolescenti prelievo gestione e invio del campione al Lab centrale		64,00

DESCRIZIONE ESAME	Note	IMPORTO unitario (Euro, IVA esclusa)
Prelievo di sangue per estrazione di RNA – prelievo, gestione e invio del campione al Lab centrale		40,00
Valutazioni farmacodinamiche esplorative per future ricerche: prelievo, gestione e invio del campione al Lab centrale		65,00
Esame Doppler transcranico delle arterie intracraniche inclusa refertazione. Saranno eseguiti presso Humanitas Gradenigo, con sede in Corso Regina Margherita 8/10 - 10153 Torino	Applicabile solo per bambini e adolescenti	830,00
Costo orario Mediatore culturale		30,00
Test di gravidanza sulle urine		15,00
Test di gravidanza su siero (BetahCG) quantitativo		35,00
Analisi delle urine qualitativa		15,00
Analisi delle urine esame microscopico		35,00
Screening sierico o urinario di alcol e droghe (che includono: anfetamine, barbiturici, cocaina, oppiacei, cannabinoidi e benzodiazepine)	Se necessario, in aggiunta a <i>flow chart</i> del Protocollo	40,00
Esame Sierologico: Anticorpi HIV	Se necessario eseguire o ripetere localmente	60,00
Sierologia anti-HBs, antigene di superficie dell'epatite B [HBsAg]	Se necessario eseguire o ripetere localmente	30,00
DNA in caso di positività anti-HBc	Se necessario eseguire o ripetere localmente	150,00
Esame sierologico completo per virus epatite B	Se necessario eseguire o ripetere localmente	50,00
Anticorpo anti-HBs	Se necessario eseguire o ripetere localmente	30,00

DESCRIZIONE ESAME	Note	IMPORTO unitario (Euro, IVA esclusa)
Analisi agente infettivo tramite di acidi nucleici (DNA/RNA) quantificazione di epatite C; e quantificazione RNA HCV	Se necessario eseguire o ripetere localmente	150,00
Trasfusione	Se clinicamente indicato	150,00
Clearance della creatinina		30,00
Intervista qualitativa (se applicabile) - inserimento dati dei partecipanti nella piattaforma di CLINIGMA		80,00
Emocromo, CRP, D-dimero, LDH, pannello biochimico con esami epatici e bilirubina	In caso di sospetta VOC	150,00
PedsQL Multidimensional Fatigue Scale		20,00
PedsQL SCD Module		20,00

ARTICOLO 4. PAGAMENTO

Gli importi dovuti, ai sensi e per gli effetti del Contratto così come integrati dal presente 1° Atto di Modifica, saranno corrisposti dal Promotore all'Ente e all'Università, a fronte di regolare fattura con le modalità già convenute nel Contratto.

ARTICOLO 5. VALIDITA'

Il presente 1°Atto di Modifica è efficace dalla data di ultima sottoscrizione.

Le modifiche al budget introdotte dalla SM-03 e contenute nel presente 1° Atto di Modifica verranno applicate anche alle attività *medio tempore* svolte dal Centro di sperimentazione dopo l'approvazione da parte dell'Autorità competente della SM-03 come indicata nelle premesse.

ARTICOLO 6. ASSENZA DI ULTERIORI MODIFICHE

Tutte le altre pattuizioni del Contratto, non modificate e/o integrate dal presente Atto di Modifica rimangono invariate e mantengono la loro piena validità ed efficacia.

Il presente Atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del Promotore.

Letto, accettato e sottoscritto digitalmente

Per il Promotore - SANOFI S.r.l.

Il Procuratore

Dr.ssa Silvia Michelagnoli

Firmato digitalmente

Per l'Ente - AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA SAN LUIGI GONZAGA

Il Direttore Generale

Dott. Davide Minniti

Firmato digitalmente

Per l'Università – Università degli Studi di Torino

Il Direttore del Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche

Prof.ssa Paola Costelli

Firmato digitalmente

Il Dirigente del Polo di Medicina

Dott.ssa Antonella Trombetta

Firmato digitalmente

Per Presa visione ed accettazione

Lo Sperimentatore Responsabile

Dott. Vincenzo Voi

Firmato digitalmente