



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 1

DETERMINAZIONE N. **2379** del **11 NOV. 2014** Atti n. 1174/2014

SPERIMENTAZIONE CLINICA PROFIT-CODICE GS-US-337-1406 EUDRACT N.2014-002121-35 dal titolo: "Studio di fase II, in aperto, per valutare la sicurezza e l'efficacia della compressa di Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) in combinazione a dose fissa (Fixed dose combination, FDC) per 12 o 24 settimane in pazienti trapiantati di rene con infezione cronica da virus dell'epatite C (Hepatitis C virus, HCV)" DELLA SOCIETA' GILEAD SCIENCES INC.- CRO SOCIETA' PRA ITALIA S.r.l -Presso U.O.C GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA

IL DIRETTORE GENERALE,

VISTO il D. lgs. del 24.6.2003, n. 211, con il quale si recepisce la direttiva comunitaria n. 2001/20/cee, sull'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di farmaci per uso clinico;

VISTO il D.M. del 17.12.2004 "Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria", nonché le linee guida che sul Decreto stesso la Regione Lombardia ha fornito con la circolare del 29.6.2005, protocollo 2005.0031947;

VISTA la Determinazione AIFA del 20/03/2008-G.U Serie generale n.76 del 31/03/2008

RICHIAMATE la determinazione n. 1698 del 30/07/2013 e la Determinazione n.1857 del 05/09/2013, e successive con le quali e' stato costituito il Comitato Etico Milano Area B; aggiornate le tariffe a carico del Promotore, da conferire alla Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, per l'assolvimento dei compiti demandati al Comitato Etico e relativi alla valutazione di Studi Profit, emendamenti sostanziali di studi Profit, per i quali viene richiesta presa d'atto scritta; e specificate le modalità di riparto degli introiti

VISTA la lettera d' intenti, datata, 16/09/2014, in Atti 1174/2014 corredata dalla relativa documentazione, con la quale la Società **Gilead SCIENCES INC** chiede di poter effettuare presso l'U.O.C GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA diretta dal Prof.Massimo Colombo, una sperimentazione clinica dal titolo: **Studio di fase II, in aperto, per valutare la sicurezza e l'efficacia della compressa di Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) in combinazione a dose fissa (Fixed dose combination, FDC) per 12 o 24 settimane in pazienti trapiantati di rene con infezione cronica da virus dell'epatite C (Hepatitis C virus, HCV)" CODICE GS-US-337-1406 EUDRACT N.2014-002121-35** ", sotto la responsabilità scientifica del Prof. Massimo Colombo

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N.

2379

del

11 NOV. 2014

Atti n. 1174/2014

TENUTO conto che lo Sponsor si è impegnato a sollevare la Fondazione da ogni danno eventualmente causato a persone dalla somministrazione del farmaco secondo il protocollo mediante polizza assicurativa stipulata con la compagnia ACE European Group Limited una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. ITCANP97110 approvata dal Comitato etico, avente come massimali Euro 1.000.000,00 per persona e Euro 5.000.000,00 per protocollo. In Atti 1174/2014

ATTESO che, "il Comitato Etico Milano Area B in occasione della Seduta del 08 Luglio 2014 ha espresso all'unanimità parere sospensivo". In Atti 1174/2014

ATTESO che con nota del 22 Settembre 2014 il Comitato Etico Milano Area B "scioglie il Parere unico sospensivo ed esprime all'unanimità Parere Unico Favorevole", precisando che: "Tale parere Unico è stato espresso dai componenti del Comitato Etico Milano Area B per via telematica e, pertanto, esso verrà ratificato nella seduta del 30 Settembre 2014". In Atti 1174/2014

ATTESO che con nota del 01 Ottobre 2014, viene precisato che: "il Comitato Etico Milano Area B durante la seduta del 30.09.2014 ha confermato all'unanimità il Parere Unico Favorevole allo Studio". In Atti 1174/2014

VISTA, inoltre, la proposta di convenzione, in atti 1174/14, con la quale all' Art 4-OBBLIGAZIONI

4.1 "Le Parti si impegnano:

- a) Ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.
- b) a fornire all'Ente, tramite la farmacia i prodotti oggetto dello studio, Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) tablet, il "Composto", a propria cura e spese, con le modalità previste dalla normativa vigente (1,3), nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione, confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto indirizzato alla farmacia riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, eventuali particolari condizioni di conservazione, il riferimento del protocollo sperimentale, il reparto a cui sono destinati, il nome del responsabile della sperimentazione. La farmacia dell'Ente assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo sperimentatore responsabile che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario o persona da lui delegata cura la tenuta di un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato.
- c) Per quello che riguarda i prodotti residuali o scaduti:

C1) L'Ente utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dal Promotore solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso i volumi residuali al termine della Sperimentazione stessa, con spesa a carico del Promotore. La farmacia dell'Ente assicura l'idonea

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N. **2379** del **11 NOV. 2014** Atti n. 1174/2014

conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure, così come indicato preventivamente dal Promotore nel protocollo o in apposito documento allegato, parte integrante della presente convenzione.

A copertura dei costi derivanti e/o generati dalla Sperimentazione, per ogni paziente eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo e per il quale sarà consegnata/trasmessa la relativa CRF ("Case Report Form") completata e ritenuta valida dal Promotore/CRO, all'Ente verranno corrisposti gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, corrispettivi fuori campo IVA, ai sensi dell'art. 7 DPR 633/72 per fatture intestate a Società extra-CEE). Il corrispettivo totale a paziente completato e valutabile sarà di € 2654 per il Gruppo 1 ed € 3297,00 per il Gruppo 2

DOCUMENTO A
BUDGET E PROGRAMMA DI PAGAMENTO

In considerazione alla conduzione di questa Sperimentazione, Gilead pagherà l'Ente in accordo a quanto descritto in questo Budget e Programma di Pagamento. Le parti riconoscono che il presente Budget e Programma di Pagamento è parte integrante del presente Contratto chiarendo i compensi associati al contratto include tutti i costi relativi alla Sperimentazione, come specificato nel Protocollo.

Termini di Pagamento

Costi del Comitato Etico (IRB/EC)

Gilead corrisponderà automaticamente al Beneficiario un importo per gli oneri fissi del Comitato Etico Milano Area Bin relazione alla Sperimentazione. Gilead rimborserà il Beneficiario per ulteriori costi del Comitato Etico, dietro ricezione di una fattura approvata.

Gilead corrisponderà un importo per i costi del Comitato Etico centrale direttamente al Comitato Etico centrale designato da Gilead per la Sperimentazione e non rimborserà il Beneficiario per i costi del Comitato Etico centrale sostenuti in relazione alla Sperimentazione.

Visite della Sperimentazione

Gilead corrisponderà al Beneficiario un pagamento per le visite completate da ciascun soggetto della Sperimentazione come descritto nel bilancio allegato. I pagamenti per le visite della Sperimentazione si basano sulle procedure elencate nel Protocollo. I pagamenti delle visite della Sperimentazione dipendono dalla disponibilità di Gilead ad accettare, così come compilate dal Beneficiario, le schede raccolta dati elettroniche (electronic Case Report Form, "eCRF") oppure le schede raccolta dati cartacee (Case Report Form, "CRF"). Le visite della Sperimentazione saranno pagate automaticamente in conformità alla frequenza dei pagamenti elencata di seguito.

Gilead pagherà il Beneficiario per le visite della Sperimentazione completata da soggetti validi della Sperimentazione. Per "soggetto valido della Sperimentazione" si intende un soggetto che soddisfi i criteri di inclusione e che non soddisfi i criteri di esclusione definiti nel Protocollo, che ha firmato un modulo di consenso informato (Informed Consent Form, ICF) e un'autorizzazione HIPAA (o equivalente locale), analizzato o approvato in virtù dei termini del presente Contratto, e che completi ogni visita della Sperimentazione. Se il soggetto della Sperimentazione viene ritirato dalla Sperimentazione per qualsiasi motivo, Gilead pagherà per tutte le visite della Sperimentazione completate da tale soggetto della Sperimentazione. L'Istituto ha come unica responsabilità quella di sostenere qualsiasi costo supplementare o responsabilità relativamente alla conduzione di visite presso un centro non specificato nel Modulo dell'ente preposto alla vigilanza sugli alimenti e i farmaci statunitense (Food and Drug Administration, FDA) 1572.

Frequenza dei pagamenti

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N. 2379

del

11 NOV. 2014

Atti n. 1174/2014

Il beneficiario sarà retribuito ogni trimestre, in conformità al bilancio allegato. La data di decorrenza del contratto stabilirà il ciclo di pagamento per i pagamenti trimestrali. Ad esempio, una data di decorrenza del contratto del 10 gennaio sarà assegnata al Ciclo 1 e il primo pagamento per le visite del soggetto potrebbe essere potenzialmente effettuato ad aprile (in base all'arruolamento). Inoltre, altri fattori potrebbero incidere su quando viene effettuato il primo pagamento, ad esempio l'installazione del Sistema di cattura dati elettronico (Electronic Data Capture, EDC), che potrebbe avvenire entro 3-4 mesi dall'inizio dello studio. Di seguito è riportato il prospetto del ciclo di pagamento di Gilead:

Ciclo 1: Gen, Apr, Lug, Ott

Ciclo 2: Feb, Mag, Ago, Nov

Ciclo 3: Mar, Giu, Set, Dic

I pagamenti per le visite saranno effettuati a seguito della ricezione della eCRF o CRF per ciascuna visita completata da ogni soggetto della Sperimentazione e saranno pagati nel trimestre successivo e dovranno proseguire come specificato in precedenza fino al termine della Sperimentazione e fino al pagamento finale di tutte le somme dovute. I pagamenti si baseranno sulle informazioni relative alle visite del soggetto, come verificate nelle eCRF o CRF compilate ricevute nel corso del trimestre precedente.

Gli importi pagabili al beneficiario saranno trattenuti nel caso in cui le eCRF o CRF non siano state compilate entro 5 giorni dalle visite del soggetto della Sperimentazione.

Al termine della Sperimentazione (a seguito del completamento della Sperimentazione stessa o per qualunque altra ragione), tutti gli importi residui pagabili per le visite del soggetto della Sperimentazione completate saranno erogati al ciclo di pagamento successivo. Ai sensi della presente sezione, la Sperimentazione non sarà da considerarsi conclusa (e i pagamenti finali non verranno erogati) fino al momento della ricezione di tutte le eCRF o CRF compilate e delle correzioni alle eCRF o CRF compilate.

Arruolamento dei soggetti

Se il numero effettivo dei soggetti della Sperimentazione è superiore o inferiore all'arruolamento target specificato nel bilancio ("numero di arruolamento target"), il compenso al beneficiario sarà modificato di conseguenza. Il numero di arruolamento target viene usato per stabilire il bilancio iniziale indicato nel presente bilancio e prospetto dei pagamenti. Gilead potrà, a Sua sola discrezione, approvare l'arruolamento aggiuntivo di soggetti della Sperimentazione al di fuori del numero di arruolamento target. Tali approvazioni devono essere tutte presentate per iscritto. Tutte le richieste di arruolamento di soggetti della Sperimentazione aggiuntivi al di fuori del Numero di arruolamento target devono essere indirizzate al direttore del programma di Gilead per la Sperimentazione.

La presente Sperimentazione viene condotta in base a una politica di arruolamento gestito. Gilead prevede la chiusura dell'arruolamento al raggiungimento della randomizzazione di un numero totale di soggetti validi come descritto nel Protocollo. Nel caso in cui venga arruolato il numero totale di soggetti validi prima che l'Istituto raggiunga il suo Numero di arruolamento target, verrà sospeso l'ulteriore reclutamento.

Mancati superamenti dello screening

Per "Mancato superamento dello screening" si intende il caso in cui un candidato abbia firmato l'ICF e (autorizzazione HIPAA o equivalente locale) e ricevuto una qualsiasi procedura della Sperimentazione, ma non sia stato randomizzato o arruolato nella Sperimentazione. Per ricevere il pagamento per i mancati superamenti dello screening, le eCRF o CRF dello Screening devono essere compilate.

I pagamenti per i mancati superamenti dello screening che superano il Numero di arruolamento target o il numero consentito di mancati superamenti dello screening come elencato nella griglia del bilancio sono soggetti ad approvazione scritta da parte di Gilead e devono essere indirizzati al direttore del programma (o ad altro rappresentante designato di Gilead). Se il numero approvato di pagamenti per mancati superamenti dello screening consentiti cambia nel corso della Sperimentazione, non è necessario un emendamento al presente contratto.

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N. **2379** del **11 NOV. 2014** Atti n. 1174/2014

La quota di pagamento per i mancati superamenti dello screening è elencata nella tabella di rimborso spese riportata di seguito. Il pagamento per il numero approvato di mancati superamenti dello screening consentiti sarà corrisposto automaticamente, in conformità alla frequenza dei pagamenti elencata di seguito. Il pagamento per ulteriori mancati superamenti dello screening approvati sarà corrisposto dietro presentazione a Gilead di una fattura da parte del Beneficiario. Le fatture relative ai mancati superamenti dello screening devono contenere le iniziali del candidato e la data del mancato superamento dello screening.

Visite non programmate

In conformità al Protocollo, per quanto riguarda i soggetti della Sperimentazione che devono essere sottoposti a visite non comprese nelle visite programmate della Sperimentazione, il beneficiario riceverà automaticamente un pagamento come elencato nel bilancio. Le ulteriori visite non programmate richiedono l'approvazione preventiva per iscritto da parte di Gilead e saranno pagate secondo le quote indicate nella tabella di rimborso spese riportata di seguito e dietro ricezione di fattura.

Rimborso spese

Gilead pagherà le spese aggiuntive legate alla Sperimentazione elencate nel bilancio allegato o come altrimenti approvato in precedenza da Gilead per iscritto. Per richiedere il pagamento di tali costi, l'Istituto dovrà presentare fatture dettagliate, accompagnate da un'adeguata documentazione di supporto oppure ricevute in conformità alle istruzioni di fatturazione riportate di seguito. Il beneficiario avrà fino a 120 giorni dal completamento della Sperimentazione per presentare eventuali fatture insolute per la stima del rimborso e risolvere eventuali discrepanze di pagamento.

Istruzioni di fatturazione

Le fatture devono riportare chiaramente quanto segue:

- *Nome dello sperimentatore*
- *Un numero di fattura univoco*
- *Nome del beneficiario*
- *Dati di remessa*
- *Numero di telefono o indirizzo e-mail per domande relative alla fatturazione*
- *Numero di protocollo*
- *Descrizione delle voci, ad es.*

Punto 1 Costi TAC

Punto 2 Esame Dexa

Punto 3 Mancato superamento dello screening per soggetto #### il 12/01/2012

Le fatture prive di un numero di fattura univoco, del nome dello sperimentatore o del numero di protocollo potrebbero condurre a un ritardo nel pagamento. Per accelerare il puntuale pagamento, le spese devono essere dettagliate e combinate in una singola fattura laddove possibile.



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 6

DETERMINAZIONE N.

2379

del 11 NOV. 2014

Att n. 1174/2014

Visits	Amount
Screening	430
Day 1	482
Week 1	192
Week 2	192
Week 4	212
Week 8	212
Week 12 Group 1	424
Week 12 Group 2	219
Week 16	212
Week 20	212
Week 24	424
Post Treatment Week 4	192
Post Treatment Week 12	159
Post Treatment Week 24	159
Early Termination	469
Screen Failure	280
Screen Failure Cap	1,400
Start Up Fee	0
Payment Cycle	Invoice
Protocol #	GS-US-337-1406
Site #	1043
Unscheduled Visit 1	312
Unscheduled Visit 2	312

Per Subject Total	Total Cost
Cost Per Subject up to Week 12 - Group 1	2,654
Cost Per Subject up to Week 24 - Group 2	3,297
Screen Failure	280
Unscheduled Visit	312

Target Number of Enrolled Subject(s)	30
Maximum Number of Screen Fail(s)	5

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 7

DETERMINAZIONE N. **2379** del **1 NOV. 2014**

Att. n. 1174/2014

GS-US-337-1406

Institution:

FONDAZIONE
IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE
MAGGIORE
POLICLINICO

Investigator

Name: Prof.
Massimo Colombo
Site #: 1043
Currency: EUR

Expense			
Reimbursables	Unit Cost	Terms	Payment Terms
Ultrasound	642	as Required	upon Invoice
CT Scan	1,519	as Required	upon Invoice
Unscheduled Visit beyond 2	312	per Subject	upon Invoice
PG Sample Sub- study	27	per Occurrenc e	upon Invoice
Fibroscan	187	as Required	upon Invoice

Tutti gli esami di laboratorio aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, verranno effettuati centralmente o saranno finanziati a parte e non graveranno in alcun modo sull'Ente.

Tutti gli esami strumentali aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, saranno finanziati a parte e non graveranno in alcun modo sull'Ente.

Il Promotore/CRO provvederà, inoltre, a rimborsare all'Ente tutti i costi aggiuntivi risultanti da attività mediche/diagnostiche non previste nel Protocollo o successivi emendamenti allo stesso, e non già coperti dai compensi sopra elencati, qualora tali attività si rendano indispensabili per il trattamento di lesioni ad un paziente della Sperimentazione causate dal farmaco di Studio o procedure eseguite in conformità con il Protocollo. Il rimborso sarà effettuato solo a condizione che tali attività e i relativi costi come da tariffario dell'Ente siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore/CRO (fermo restando l'anonimato del paziente).

Non vi sarà compenso, ad eccezione degli oneri fissi del Comitato Etico/Segreteria, per violazione dei criteri di inclusione e comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del protocollo."

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 8

DETERMINAZIONE N.

2379

del

11 NOV. 2014

Atti n. 1174/2014

RITENUTO di approvare la predetta richiesta di sperimentazione;
con i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario e del Direttore Scientifico;

DETERMINA

1) di autorizzare, ai sensi della normativa in materia vigente, l'esecuzione dello Studio clinico Profit: CODICE GS-US-337-1406 EUDRACT N.2014-002121-35 dal titolo: "Studio di fase II, in aperto, per valutare la sicurezza e l'efficacia della compressa di Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) in combinazione a dose fissa (Fixed dose combination, FDC) per 12 o 24 settimane in pazienti trapiantati di rene con infezione cronica da virus dell'epatite C (Hepatitis C virus, HCV)" DELLA SOCIETA' GILEAD SCIENCES INC.- CRO SOCIETA' PRA ITALIA S.r.l - Presso U.O.C GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA

2) di introitare la predetta somma al conto economico 790510 del Bilancio di competenza;

3) di ripartire la somma introitata secondo quanto stabilito nelle predette determine n.1698 del 30/07/2013 e n.1857 del 05/09/2013, e precisamente:

- 20% alla Direzione Scientifica, per la costituzione del fondo destinato al finanziamenti delle Sperimentazioni Spontanee, di cui al D.M 17-12-2004
- 30% alla Fondazione, salva refusione di costi aggiuntivi
- 50% all' U.O della Fondazione ove si svolge la Sperimentazione

IL DIRETTORE GENERALE

Dr. Luigi Marchi

IL DIRETTORE SCIENTIFICO

Prof. Pier Mannuccio Mannucci

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

Dr. Osvaldo Basilio

DIRETTORE SANITARIO

DR.ssa Anna Pavan

REGISTRATA NELL'ELENCO DELLE DETERMINAZIONI

IN DATA 11 NOV. 2014 AL N. 2379

Responsabile del procedimento: Prof. Pier Mannuccio Mannucci

Pratica Trattata da : Dott.ssa Federica Massacesi

IRCCS di natura pubblica