



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 1

DETERMINAZIONE N. 48

del 25 FEB. 2014

Atti n. 1774/13

STUDIO CLINICO PROT. EMR200061-005 EUDRACT N. 2013-003817-16 DELLA QUINTILES S.p.A. nella sua qualità di CRO per incarico di MERCK KGaA (Promotore della Sperimentazione) presso U.O.S.D. CENTRO STERILITA' - APPROVAZIONE CONVENZIONE.

IL DIRETTORE GENERALE,

VISTO il D. lgs. del 24.2.2003, 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;

RICHIAMATA la determinazione di questo Istituto del 27.10.2006, n. 2556, con la quale sono state approvate le nuove procedure operative per l'avvio delle sperimentazioni, aggiornando, nel contempo, la tariffa minima per la valutazione delle stesse e le modalità di riparto degli introiti;

VISTA la lettera datata /03/2013, corredata dalla relativa documentazione, con la quale la ditta QUINTILES S.p.A. nella sua qualità di CRO per incarico di MERCK KGaA (Promotore della Sperimentazione) chiede di poter effettuare presso l'U.O.S.D. Centro Sterilità, diretta dal Dr. Edgardo Somigliana, di questa Fondazione, uno studio clinico dal titolo: "Sperimentazione di fase III, randomizzata, controllata, in singolo cieco, multicentrica, a bracci paralleli per valutare l'efficacia e la sicurezza di Pergoveris® (follitropina alfa e lutropina alfa) e di GONAL-f® (follitropina alfa) per lo sviluppo multi follicolare come parte di un ciclo di trattamento mediante tecnologia riproduttiva assistita in pazienti con scarsa risposta ovarica alle stimolazioni ("poor ovarian responders"), come definito dai criteri della Società Europea di Riproduzione Umana ed Embriologica" 2013-003817-16;

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 n. 390-015774477-14061 stipulata con la Compagnia HDI-Gerling Industrie Versicherung AG per un massimale di Euro 7.500.000,00 per protocollo e di Euro 1.000.000,00 per persona;

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N° 48

del 25 FEB. 2014

Att. n. 1774/13

ATTESO che il Comitato di Etica ha espresso in data 10/12/2013 parere sospensivo e in data 31/01/2014 parere favorevole;

VISTA la proposta di convenzione in atti 1774/13 datata 18/02/2014 all'articolo n.4 punto c) della Convenzione, precisa che, quale corrispettivo per la conduzione dello studio, in conformità ai termini ed alle condizioni in essa indicate, la ditta QUINTILES S.p.A. nella sua qualità di CRO per incarico di MERCK KGaA (Promotore della Sperimentazione), verserà alla Fondazione, per un numero di circa 4 pazienti al mese, secondo lo schema sotto riportato:

"b) a fornire all'Ente, tramite la farmacia il prodotto oggetto della Sperimentazione (di seguito "il Prodotto"), il farmaco comparatore e i farmaci di background. I farmaci verranno forniti nel seguente modo:

Visita 2: siringhe pre-riempite di triptorelina (Decapeptyl®), contenitore per oggetti taglienti, borsa termica, borsa per il trasporto del farmaco dello studio, tamponi imbevuti di alcol

Visite 4-10: siringhe pre-riempite di triptorelina (Decapeptyl®) e fiale di follitropina alfa e lutropina alfa (Pergoveris®) o fiale di sola follitropina alfa (GONAL-f®), siringhe per la preparazione (se assegnato a follitropina alfa e lutropina alfa), siringhe per iniezione, tamponi imbevuti di alcol e un nuovo contenitore per oggetti taglienti in occasione della Visita 5

Visita 11: siringa pre-riempita di r-hCG 250 µg (Ovidrel®), tamponi imbevuti di alcol

Visita 12: progesterone gel 8% (Crinone® in tubo)

Il farmaco sarà fornito all'Ente dallo Sponsor a propria cura e spese, con le modalità previste dalla normativa vigente, 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 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 dello Sperimentatore Principale.

La farmacia dell'Ente assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le misure necessarie, fino alla distribuzione allo Sperimentatore Principale 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.

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N. 448

del 25 FEB. 2014

Atti n. 1774/13

c) Per quello che riguarda i prodotti residuali o scaduti l'Ente utilizzerà i prodotti sperimentali forniti dallo Sponsor 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 dello Sponsor.

La farmacia dell'Ente assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure, così come indicato preventivamente dallo Sponsor nel protocollo o in apposito documento allegato, parte integrante della presente convenzione.

Per l'esecuzione della Sperimentazione lo Sponsor si impegna inoltre a fornire gratuitamente tutti i supporti necessari per la registrazione e la raccolta dati ed altro materiale eventualmente previsto dal protocollo o comunque necessario allo svolgimento della stessa (quale : e-CRF).

d) A dare in comodato d'uso gratuito all'Ente che a tale titolo riceve ed accetta, ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e s.m.i. del c.c., ai fini esclusivi della Sperimentazione, e per tutto il tempo necessario all'effettuazione della stessa, le seguenti apparecchiature: centrifuga CEP 2000 BENCH TOP unitamente al pertinente materiale d'uso pure sotto specificato:

- CEP 2000 Bench Top Centrifuge = £960 (Euro 1156,2081, conversione al 11/02/2014)
- AL6 Flexicool rotor = £107.75 (Euro 129,7723 conversione al 11/02/2014)
- AL6 sleeves (x6) = £113.40 (Euro 136,5771 conversione al 11/02/2014)

Produttore: Capricorn laboratory Equipment Ltd. Glasshouse Studios.

L'Ente si assume l'onere di provvedere alla custodia delle apparecchiature sopra elencate e del relativo materiale d'uso.

Lo Sponsor si assume ogni responsabilità per quanto concerne eventuali danni derivanti dall'utilizzo dell'apparecchiatura per le finalità descritte in premessa e secondo il manuale d'uso del produttore della stessa.



DETERMINAZIONE N.

448

del 25 FEB. 2014

Atti n. 1774/13

L'Ente si assume la responsabilità per ogni eventuale danno che potrebbe derivare a persone, animali o cose di sua proprietà o di terzi in relazione all'uso dell'apparecchiatura al di fuori delle finalità descritte in premessa o in difformità da quanto prescritto dal manuale d'uso del produttore, impegnandosi a tenere sollevato ed indenne lo Sponsor.

L'Ente si impegna altresì ad effettuare regolare denuncia all'autorità competente, in caso di furto, danno o smarrimento delle apparecchiature, e, in ogni caso, ad avvisare immediatamente lo Sponsor.

Lo Sponsor si impegna a tenere indenne l'Ente in caso di furto o incidente connesso all'uso delle apparecchiature.

Lo Sponsor si impegna ad accollarsi le eventuali spese di manutenzione e riparazione di dette apparecchiature per l'uso riguardante la Sperimentazione.

Al termine delle attività richiedenti l'utilizzo delle Apparecchiature o, comunque, al termine della Sperimentazione, lo Sponsor si farà carico di ritirare le apparecchiature sopra menzionate.

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 dallo Sponsor / Quintiles/CRO, all'Ente verranno corrisposti gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il corrispettivo totale a paziente completato e valutabile sarà di € 7.927 + IVA. I pagamenti saranno effettuati in relazione all'avanzamento della Sperimentazione sulla base dello schema seguente e dell'Appendice

**Importo in Euro per Paziente per
Visita Completata (IVA esclusa)**

1. Visite

Visita 1	623
Visita 2	234
Visita 3a	359
Visita 3b1	359
Visita 4	563

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N. 4481

del 25 FEB. 2014

Atti n. 1774/13

Pag. 5

Visita 5	
Visita 6	563
Visita 7	524
Visita 8	524
Visita 9	524
Visita 10	524
Visita 11	524
Visita 122	529
Visita 132	472
Visita 14	315
Visita 15	260
	377
Visita 16	
Visita 17	397
	256
Importo Totale Massimo	7.927
Visite non programmate inclusa Ecografia Transvaginale	409
Visite non programmate inclusa Ecografia Addominale	456

(1) Visita 3b: la seconda valutazione di sottoregolazione verrà rimborsata solo se effettuata e solo in caso la sottoregolazione non sia stata confermata alla Visita 3a.

(2) Visita 12 e Visita 13 NON includono i costi relativi alla fecondazione in vitro (IVF) da sola o con iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI). Gli importi dovuti per tali prestazioni verranno corrisposti a ricevimento fattura sulla base dei costi previsti da tariffario regionale / del centro, come da tabella sottostante:

Procedure aggiuntive	Importo in Euro per paziente per procedura (IVA esclusa)
Citopatologia, cervical o vaginale, PAP test: refertazione inclusa	38
Analisi del liquido seminale; conta completa degli spermatozoi (volume, numero, motilità e differenziale)	35
Fecondazione in vitro con e senza iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo	Pick: 2,211 Transfer: 2,265

IRCCS di natura pubblica

www.pubblicorionline.it 1710314



DETERMINAZIONE N.

4481

del 25 FEB. 2014

Atti n. 1774/13

Per il presente studio è stato creato il portale web-studio specifico www.ESPARTstudy.com ad utilizzo dello sperimentatore, per l'identificazione di potenziali pazienti per lo screening.

L'utilizzo del portale Web PreID da parte dello sperimentatore prevede una remunerazione pari a 25,00 Euro (venticinque,00 Euro) per paziente pre-identificato che sarà inserito nel portale.

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 dallo Sponsor.

Per i pazienti che non completeranno la Sperimentazione l'Ente sarà pagato per le visite/gli esami effettivi che verranno effettuati dal paziente.

Il novanta per cento (90%) di ciascun pagamento dovuto, inclusi gli eventuali fallimenti allo screening e le discontinuazioni sarà effettuato sulla base dei dati di arruolamento riferiti al mese precedente così come confermati dalle CRF (Case Report Forms) dei pazienti ricevute dallo Sperimentatore a documentazione delle visite effettuate.

Il restante maturato, ad es. il dieci per cento (10%) trattenuto, sarà corrisposto previa verifica delle effettive visite effettuate e sarà corrisposto da Quintiles/CRO al beneficiario successivamente all'accettazione finale da parte dello Sponsor di tutte le pagine di CRF e dopo il chiarimento di tutte le discrepanze sui dati, il ricevimento e l'approvazione di documenti regolatori ancora in sospeso come richiesto da Quintiles/CRO e/o dallo Sponsor, la restituzione o distruzione di tutti i materiali inutilizzati a Quintiles/CRO e dopo l'esatto adempimento di tutti gli ulteriori obblighi nascenti dalla presente Convenzione.

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.

Lo Sponsor tramite Quintiles/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 a seguito di un'alterazione dello stato clinico del paziente causata dalla Sperimentazione stessa.

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 allo Sponsor / Quintiles/CRO (fermo restando l'anonimato del paziente).

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 7

DETERMINAZIONE N. 448 del 25 FEB. 2014 Atti n. 1774/13

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."

ATTESO che, lo Sponsor verserà alla Fondazione il corrispettivo per la valutazione dello studio da parte del Comitato di Etica;

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 dal titolo: "Sperimentazione di fase III, randomizzata, controllata, in singolo cieco, multicentrica, a bracci paralleli per valutare l'efficacia e la sicurezza di Pergoveris® (follitropina alfa e lutropina alfa) e di GONAL-F® (follitropina alfa) per lo sviluppo multi follicolare come parte di un ciclo di trattamento mediante tecnologia riproduttiva assistita in pazienti con scarsa risposta ovarica alle stimolazioni ("poor ovarian responders"), come definito dai criteri della Società Europea di Riproduzione Umana ed Embriologica" 2013-003817-16, presso l'U.O.S.D. Centro Sterilità di questa Fondazione, dietro il corrispettivo meglio specificato in premessa, approvando contestualmente la relativa convenzione secondo il testo, in atti all. sub. 2;
2. di introitare la predetta somma al conto economico 790510 del Bilancio di competenza;
3. di ripartire la somma introitata secondo quanto stabilito nella predetta determina n. 2556/06, e precisamente:
30% all'Ente (salva la rifusione dei costi aggiuntivi),
20% alla Direzione Scientifica per la costituzione del fondo di cui al D.M. del 17.12.2004,
50% a titolo di compenso per gli sperimentatori, registrando la relativa spesa al conto economico n. 420315 del Bilancio di competenza.

IL DIRETTORE GENERALE

Dr. Luigi Macchi

IL DIRETTORE SCIENTIFICO

Prof. Pier Mannuccio Mannucci

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

Dott. Osvaldo Basilico

IL DIRETTORE SANITARIO

Dr.ssa Anna Pavan

REGISTRATA NELL'ELENCO DELLE DETERMINAZIONI

IN DATA 25 FEB 2014 N. 448

Responsabile del Procedimento: Prof. Pier Mannuccio Mannucci

IRCCS di natura pubblica

www.Albopretorionline.it 110314