



DETERMINAZIONE N. 449

del 25 FEB. 2014

Atti n. 1775/13

**STUDIO CLINICO PROT. GS-US-337-0124 EUDRACT N. 2013-002802-30 DELLA DITTA QUINTILES S.p.A. nella sua qualità di CRO per incarico GILEAD SCIENCES INC. - 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 07/11/2013, corredata dalla relativa documentazione, con la quale la ditta, QUINTILES S.p.A. nella sua qualità di CRO per incarico GILEAD SCIENCES INC. chiede di poter effettuare presso l'U.O. Gastroenterologia 1, diretta dal Prof. Massimo Colombo, di questa Fondazione, uno studio clinico dal titolo: "Studio di fase 2, multicentrico, in aperto per indagare la sicurezza e l'efficacia di una combinazione di Sofosbuvir/Ledipasvir a dose fissa + Ribavirina somministrati in soggetti con infezione da HCV cronica i quali presentino malattia epatica avanzata o che siano stati sottoposti a trapianto di fegato";

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. ITCANP96872 stipulata con la Compagnia ACE European Group Ltd. Rappresentanza Generale per l'Italia, per un massimale di Euro 5.000.000,00 per protocollo e di Euro 1.000.000,00 per persona;

ATTESO che il Comitato di Etica ha espresso in data 10/12/2013 parere sospensivo e in data 29/01/2014 parere favorevole;

VISTA la proposta di convenzione in atti 1775/13, datata 10/02/2013, all'articolo allegato A, 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

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 2

4497  
DETERMINAZIONE N.

del 25 FEB. 2014

Atti n. 1775/13

incarico GILEAD SCIENCES INC., verserà alla Fondazione, il seguente importo, per un numero di circa 12 pazienti, secondo lo schema sotto riportato:

a) 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 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 € 5.886,00.

DOCUMENTO A

BUDGET E PROGRAMMA DI PAGAMENTO

GS-US-337-0124

In considerazione della conduzione della Sperimentazione, Gilead pagherà l'Ente come descritto nel presente Budget e Programma di Pagamento. Le parti riconoscono che il presente Budget e Programma di Pagamento fa parte del contratto, chiarendo i compensi associati al contratto e include tutti i costi relativi alla Sperimentazione, come specificato nel protocollo. I corrispettivi sono fuori campo IVA, ai sensi dell'art. 7 DPR 633/72 (per fatture intestate a Società extra-CEE). L'unico beneficiario dell'Ente, per tutti i servizi forniti ai sensi del presente Contratto, è **Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico** ("Beneficiario"). Gilead effettuerà i pagamenti tramite bonifico bancario e in conformità alle istruzioni sul pagamento specificate nel modulo delle informazioni del fornitore e inviate con il riferimento alla Sperimentazione. Ai fini di riservatezza, i dati del beneficiario quali numeri di conto corrente e codici IBAN non devono essere inclusi nel presente contratto. Ai beneficiari non statunitensi è richiesto un modulo W-8 compilato e firmato prima di poter effettuare qualsiasi pagamento in virtù del contratto.

Termini di pagamento

IRCCS di natura pubblica

Sistema Sanitario



Regione  
Lombardia



DETERMINAZIONE N. 449

del 25 FEB. 2014

Atti n. 1775/13

### Visite della Sperimentazione

Gilead corrisponderà all'Ente un pagamento per le visite completate da ciascun soggetto della sperimentazione come descritto nel budget 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 dall'Ente, 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 di un soggetto della sperimentazione valido. Per soggetto della sperimentazione valido 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 e 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'Ente 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

Il Beneficiario sarà retribuito ogni trimestre, in conformità al budget 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

IRCCS di natura pubblica





DETERMINAZIONE N.

4491

del

25 FEB. 2014

Atti n. 1775/13

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 or 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 budget ("Numero di arruolamento target"), il compenso al Beneficiario sarà modificato di conseguenza. Il Numero di arruolamento target viene usato per stabilire il budget iniziale indicato nel presente Budget e Programma di Pagamento. Gilead deve approvare per iscritto e a Sua sola discrezione qualsiasi arruolamento aggiuntivo di soggetti della sperimentazione al di fuori del Numero di arruolamento

Gli importi pagabili al Beneficiario saranno trattenuti nel caso in cui le eCRF or 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 budget ("Numero di arruolamento target"), il compenso al Beneficiario sarà modificato di conseguenza. Il Numero di arruolamento target viene usato per stabilire il budget

IRCCS di natura pubblica

ef



DETERMINAZIONE N.

449

del

25 FEB. 2014

Att. n. 1775/13

iniziale indicato nel presente Budget e Programma di Pagamento. Gilead deve approvare per iscritto e a Sua sola discrezione qualsiasi arruolamento aggiuntivo di soggetti della sperimentazione al di fuori del Numero di arruolamento target. 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'Ente 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 l'informativa privacy 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. L'Ente deve richiedere il pagamento per ciascun Mancato superamento dello screening inoltrando una fattura a Gilead specificando le iniziali del candidato e la data del Mancato superamento dello screening. L'ammontare da corrispondere per i Mancati superamenti dello screening sarà pagata in conformità alla tabella rimborso spese specificata nel budget. I pagamenti per i Mancati superamenti dello screening che superano il Numero di arruolamento target come elencato nella griglia del budget 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.

#### 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 sarà rimborsato da Gilead in seguito alla ricezione di una fattura. La visita sarà pagata come indicato nel budget allegato nella tabella di rimborso spese.

#### Rimborso spese

Gilead pagherà inoltre le spese aggiuntive legate alla Sperimentazione elencate nel budget allegato o come altrimenti approvato in precedenza da Gilead per iscritto. Per richiedere il pagamento di tali costi, l'Ente 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

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 6

DETERMINAZIONE N. 449

del 25 FEB. 2014

Atti n. 1775/13

eventuali fatture insolute per la stima del rimborso e risolvere eventuali discrepanze di pagamento.

Visits	Amount
Screening (Day -28 to -1)	537
Day 1	515
Week 1 - OT	259
Week 2 - OT	259
Week 4 - OT	309
Week 6 - OT	259
Week 8 - OT	259
Week 12 - OT	370
Week 16 - OT	259
Week 20 - OT	259
Week 24 - OT	486
Early Termination	486
2 Week - Post Treatment	200
4 Week - Post Treatment	200
8 Week - Post Treatment	161
12 Week - Post Treatment	161
24 Week - Post Treatment	161
Day of Transplant	351
2 Week - Post Transplant	200
4 Week - Post Transplant	200
8 Week - Post Transplant	161
12 Week - Post Transplant	161
24 Week - Post Transplant	161
<b>Ad Hoc Events</b>	
Unscheduled Visit 1	160
Unscheduled Visit 2	160

Protocol #: GS-US-337-0124

Budget Summary

Protocol version: 1

CTA version: Original

PI: Prof. Massimo Colombo

Fondazione IRCCS Ca' Granda

Site: Ospedale Maggiore Policlinico

Site #: 1043

Currency: EUR

5,886	Total per Trial subject
12	Expected number of Trial subjects
70,632	Total for Completed Trial subjects

Unscheduled visits will be paid at a flat rate per occurrence based upon completion of physical exam (inc. weight & vitals) only for a Trial subject. Unscheduled visits due to repeat phlebotomy procedures and/or lab handling issues will not be reimbursed.

IRCCS di natura pubblica

Sistema Sanitario



Regione  
Lombardia





FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 7

DETERMINAZIONE N. 4491

del 25 FEB. 2014

Atti n. 1775/13

Expense Reimbursements	EUR	Unit	Maximum Frequency
Nonrefundable Startup to cover all site prep	0	Startup	1, at Startup
Local EC initial review, Protocol, ICF approval	0	Initial IRB	1, at Startup
Local EC annual renewal	0	IRB Renewal	Yearly
Local EC Amendment, review, approval	0	IRB Amendment	As needed
Screen Failure	349	Screen Failure	6
PK Substudy Visit	180	Complete Visit	1 x/Substudy Subj.
PG Substudy Visit	51	Complete Visit	1 x/Substudy Subj.
Unscheduled Visits (if more than two)	160	Per Visit/Subject	As needed
<sup>1</sup> Liver Biopsy	753	Liver Biopsy	1x/ Trial subject
Liver Explant	225	Substudy Subject	1x/ Substudy Subj.

<sup>1</sup> Liver biopsy to be performed only if qualifying biopsy from previous year (12 months) is not available.

The budget above includes all applicable overhead, Trial subject travel and sales, GST, VAT or similar taxes imposed by federal, state, provincial, local, or other governmental entities for services provided under this Agreement, excluding only taxes based solely on Institution's net income. Institution shall be liable for Institution's failure to invoice Gilead for any such taxes or similar charges.

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 dello Studio 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

Sistema Sanitario



Regione  
Lombardia



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 8

DETERMINAZIONE N. 449

del

25 FEB. 2014

Atti n. 1775/13

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: "Studio di fase 2, multicentrico, in aperto per indagare la sicurezza e l'efficacia di una combinazione di Sofosbuvir/Ledipasvir a dose fissa + Ribavirina somministrati in soggetti con infezione da HCV cronica i quali presentino malattia epatica avanzata o che siano stati sottoposti a trapianto di fegato", presso l'U.O. Gastroenterologia 1 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. 449

Responsabile del Procedimento: Prof. Pier Mannuccio Mannucci

IRCCS di natura pubblica

Sistema Sanitario



Regione  
Lombardia



[www.AlboPretorionline.it](http://www.AlboPretorionline.it) 11/03/14