



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 1

DETERMINAZIONE N.

587

del

11 MAR. 2014

Atti n. 233/2014

SPERIMENTAZIONE CLINICA- PROFIT CODICE PROT. GSUS-183-0160 EUDRACT N.2013-001969-16 DELLA SOCIETA' GILEAD SCIENCES Inc-CRO PPD Italy S.r.l 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;

RICHIAMATE la determinazione n. 1698 del 30/07/2013 e la Determinazione n.1857 del 05/09/2013, 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 specificare le modalita' di reparto degli introiti

VISTA la lettera di intenti, datata 17 Dicembre 2013 corredata dalla relativa documentazione, con la quale PPD Italy S.r.l chiede di poter effettuare presso l'U.O.S.D Pediatria ad Alta Intensita' di Cura di questa Fondazione, diretta dalla Prof.ssa Susanna Esposito, una sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di Fase 2/3 multicentrico, in aperto, multicorte in due parti per valutare la farmacocinetica (PK), la sicurezza e l'attivita' antivirale di elvitegravir (EVG) somministrato con un regime di base contenente un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir (P/R) in soggetti pediatrici affetti da HIV-01 precedentemente trattati con antiretrovirali"; Prot.n.GS-US-183-0160 Eudract n.2013-001969-16, sotto la responsabilita' scientifica in qualita' di Sperimentatore Principale della Prof.ssa Susanna Esposito

TENUTO conto che il Promotore, conformemente alle normative vigenti(7), ha stipulato con la compagnia ACE European Group Limited una Polizza di Assicurazione n. ITCANP93867 ed approvata dal Comitato etico, avente come massimali Euro 1.000.000,00 per persona e Euro 5.000.000,00 per protocollo.

ATTESO che il Comitato Etico Milano Area B, in occasione della Seduta del 21 Gennaio 2014, ha espresso, all'unanimita', Parere Favorevole Condizionato e che, con nota del 11/02/2014, ha sciolto ogni condizione confermando, all'unanimita', l'accettazione del Parere Unico Favorevole allo Studio, emesso dal Comitato Etico del Centro Coordinatore

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 2

DETERMINAZIONE N. 587 del 11 MAR. 2014

Atti n. 233/2014

VISTA, inoltre, la proposta di convenzione del 13/01/2014, in atti 233/2014 all. sub.2, con la quale all'Art.4-OBBLIGAZIONI DELLE PARTI è riportato che:

"La Società Gilead Sciences, Inc., con sede legale in 333 Lakeside Drive, Foster City, California, 94404, U.S.A., P.I. e C.F. n. 94-3047598, in persona del Legale Rappresentante Andrew Cheng, MD, PhD, premesso che, PPD Development, LP, con sede legale in 929 N. Front St. Wilmington, NC 28401 - 3331 U.S.A. e PPD Global Limited e le sue affiliate in Europa, in particolare PPD Italy S.r.l. - Divisione Italiana, con uffici in Palazzo Verrocchio Centro Direzionale Milano Due, 20090 Segrate Milano (Italia) è stata incaricata dal Promotore come CRO del Promotore per questo studio ed è rappresentata dal Legale Rappresentante Dr. Sandro Carducci

Si impegna:

A fornire all'Ente, tramite la farmacia i prodotti oggetto dello studio, Elvitegravir (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 [o alla struttura preposta] 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 [o la struttura preposta] 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.

Per quello che riguarda i prodotti residui 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 residui al termine della Sperimentazione stessa, con spesa a carico del Promotore. La farmacia [o la struttura preposta] 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 € 3.045,00.

DOCUMENTO A
BUDGET E PROGRAMMA DI PAGAMENTO
GS-US-183-0160

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").

IRCCS di natura pubblica



5871

Pag. 3

DETERMINAZIONE N.

del 11 MAR. 2014

Atti n. 233/2014

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

Visite della Sperimentazione

Gilead corrisponderà all'Ente 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 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 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

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N.

5871

del 11 MAR. 2014

Atti n. 233/2014

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 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 bilancio allegato nella tabella di rimborso spese.

Rimborso spese Gilead pagherà inoltre 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'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 eventuali fatture insolute per la stima del rimborso e risolvere eventuali discrepanze di pagamento.

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 5

DETERMINAZIONE N.

5871

del

11 MAR. 2014

Atti n. 233/2014

Visite	Importo	
Screening	468	N. del Protocollo: GS-US-183-0160
Basale	290	SP: Susanna Esposito
Settimana 1	89	Centro: Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore
Settimana 3	74	N. del Centro: 0
Settimana 4	217	Valuta: EUR
Settimana 8	217	
Settimana 12	217	
Settimana 16	261	
Settimana 24	269	
Settimana 32	217	
Settimana 40	261	
Settimana 48	269	
Follow-up a 30 giorni	196	
Post-trattamento - Settimana 60	228	
Post-trattamento - Settimana 72	228	
Post-trattamento - Settimana 84	228	
Post-trattamento - Settimana 96	228	
Post-trattamento - Settimana 108	228	
Post-trattamento - Settimana 120	228	
Post-trattamento - Settimana 132	228	
Post-trattamento - Settimana 144	228	
I totali includono i costi dallo Screening fino al Follow-Up a 30 giorni:		
	Totale stimato per soggetto della Sperimentazione	3045
	Numero previsto di soggetti della Sperimentazione	3
	Totale stimato per tutti i soggetti della Sperimentazione (esclude i costi variabili per le visite)	9135

IRCCS di natura pubblica

Sistema Sanitario



Regione
Lombardia



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 6

DETERMINAZIONE N.

587

del

11 MAR. 2014

Atti n. 233/2014

Spese amministrative	EUR	Unità	Frequenza massima
Costi supplementari/variabili per le visite			
Parte A e/o B			
Dopo la settimana 48 (Ogni 12 settimane) Settimane 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144 (inclusi i compensi del soggetto, ove pertinente)	228	Per Visita/Soggetto	8, Se necessario Fattura Settimana 156 e oltre
PK intensiva, ove pertinente Parte A Coorti 2 e 3; Giorno 10 (inclusi i compensi del soggetto, ove pertinente)	664	Per Visita/Soggetto	Variabile, Se necessario Fattura
PK intensiva, ove pertinente Parte A Coorti 4; Giorno 10 (inclusi i compensi del soggetto, ove pertinente)	502	Per Visita/Soggetto	Variabile, Se necessario Fattura
Interruzione anticipata del farmaco in studio (Early Study Drug Discontinuation, ESDD) (inclusi i compensi del soggetto, ove pertinente)	293	Per Visita/Soggetto	Variabile, Se necessario Fattura
Visita non programmata, ove pertinente (inclusi i compensi del soggetto, ove pertinente)	104	Per Visita/Soggetto	Variabile, Se necessario Fattura
Visita di laboratorio divisa in due, Coorte 4	61	Per Visita/Soggetto	Variabile, Se necessario Fattura
Altre spese			
Screen Failure Parte A e/o B	304	Per mancato superamento dello screening	4 per Centro
Viaggio del soggetto, ove pertinente	0	Per Visita/Soggetto	Variabile
Diaria del soggetto, ove pertinente	0	Per Visita/Soggetto	Variabile
Pasto del soggetto per le visite PK, ove pertinente	0	Per Visita/Soggetto	Variabile

Ipotesi di budget:

¹ Il budget sopra riportato include tutte le spese generali applicabili, il viaggio del soggetto della sperimentazione e le vendite, le tasse sui beni e i servizi (Goods and Services Tax, GST), IVA o simili imposte dovute a enti federali, statali, provinciali, locali, o altri enti governativi per i servizi forniti nell'ambito di questo Contratto, ad eccezione solo delle tasse basate esclusivamente sull'utile netto dell'Istituto. L'Istituto sarà ritenuto responsabile per la mancata fatturazione a Gilead da parte dell'Istituto riguardo a tali eventuali tasse e a oneri analoghi.

² I costi per il prelievo ematico, la raccolta delle urine e la gestione da parte del laboratorio coprono tutti i costi associati al genotipo HIV-1, al profilo ematologico, al profilo chimico, alla conta e percentuale dei linfociti CD4+, alle valutazioni metaboliche, all'RNA di HIV-1 nel plasma, alla conservazione del campione di plasma, alla sierologia HBV e HCV, al tasso di filtrazione glomerulare stimato, all'analisi delle urine, alla conservazione del campione di urine, al test di gravidanza su siero, al campionamento di PK singolo e al campione PK alla concentrazione minima.

³ I kit per il test di gravidanza sulle urine saranno forniti dal laboratorio centrale.

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

IRCCS di natura pubblica

Sistema Sanitario



Regione
Lombardia



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 7

DETERMINAZIONE N.

5871

del 11 MAR. 2014

Atti n. 233/2014

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."

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: "Studio di Fase 2/3 multicentrico, in aperto, multicentro in due parti per valutare la farmacocinetica (PK), la sicurezza e l'attività antivirale di elvitegravir (EVG) somministrato con un regime di base contenente un inibitore della proteasi potenziato con ritonavir (PI/r) in soggetti pediatrici affetti da HIV-1 precedentemente trattati con antiretrovirali" Eudract 2013-001969-16 prot.n.GS-US-183-0160, presso l'U.O.S.D Pediatria ad Alta Intensità di Cura di questa Fondazione, dietro il corrispettivo meglio specificato in premessa, approvando, conseguentemente, la relativa convenzione secondo il testo in atti 233/2014 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 nelle predette determinazioni 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 finanziamento 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 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 11 MAR. 2014 AL N. 5871

✓ Responsabile del Procedimento: Dr.ssa Federica Massacesi

IRCCS di natura pubblica

www.AlboPretorionline.it 03/04/14