



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 1

880

del 15 APR. 2014

Atti n. 230/14

DETERMINAZIONE N.

SPERIMENTAZIONE CLINICA-PROFIT CODICE PROT. CD-1207-PR-0091 EUDRACT N.2013-001057-27 DELLA SOCIETA' Chiltern International S.r.l –U.O.C BRONCOPNEUMOLOGIA – 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 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 in data 5 Dicembre 2013, con la quale la Società Chiltern International S.p.a chiede di poter effettuare presso l'U.O.C. di Broncopneumologia, diretta dal Prof. Francesco Blasi, una sperimentazione clinica Profit dal titolo: "Studio clinico controllato con farmaco attivo, della durata di 52 settimane, in doppio cieco, randomizzato, multinazionale, multicentrico, a gruppi paralleli a 2 bracci, con combinazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato e glicopirrolato bromuro, somministrata via Pndi (chf 5993), a confronto con combinazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato, somministrata pMDI in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva ";Eudract N.2013-001057-27, sotto la responsabilita' scientifica del Prof. Francesco Blasi

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

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 2

DETERMINAZIONE N. **880** del **15 APR. 2014** Atti n. 230/14

con la Compagnia HDI Gerling n. 390-01575840-15754, approvata dal Comitato Etico, con massimali di € 1.000.000,00 per paziente e € 7.500.000,00 per protocollo

ATTESO che il Comitato Etico Milano Area B ha espresso in data 21 Gennaio 2014, all'unanimità il Parere Favorevole allo Studio, subordinato al Parere Unico del Centro Coordinatore e Condizionato, e che in data 1 Aprile 2014 scioglie ogni condizione, e conferma l' accettazione del Parere Unico Favorevole allo Studio emesso dal Comitato etico del Centro Coordinatore.

CONSIDERATO, inoltre, la proposta di convenzione del 05/12/2013, in atti 230/2014, con la quale all' ART.4 OBBLIGAZIONI DELLE PARTI

La CRO si impegna:

4.1 " Ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.

a collaborare con lo Sponsor per garantire la fornitura dei prodotti incluso il farmaco di confronto o placebo e il prodotto di riferimento come stabilito nel Protocollo sotto il termine "Prodotto di riferimento" richiesto per la Sperimentazione all'Ente, tramite la farmacia i prodotti oggetto dello studio. [Inserire elenco farmaci forniti, nonché il materiale necessario per la loro preparazione ("Farmaci in Studio") 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 in Studio debbono essere accompagnati da regolare documento di trasporto indirizzato alla farmacia riportante descrizione dei prodotti, quantità, lotto di preparazione, data di scadenza, eventuali particolari condizione 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 Principale responsabile che dalla presa in carico ne risulterà consegnatario. Il consegnatario o persona da lui delegata cura la tenuta del prodotto sperimentale e i Prodotti di Riferimento, dispensati e restituiti da ciascun Paziente nel corso della Sperimentazione in un apposito registro di carico e scarico costantemente aggiornato. Alla conclusione o all'interruzione della Sperimentazione, lo Sperimentatore Principale eseguirà e documenterà un inventario finale della fornitura del farmaco (utilizzato e non utilizzato). Sarà necessario fornire una spiegazione per eventuali discrepanze.

Per quello che riguarda i prodotti residui o scaduti:

L'Ente utilizzerà il Farmaco in Studio e Prodotto di Riferimento forniti dal Promotore solo ed esclusivamente ai fini della Sperimentazione, impegnandosi inoltre a restituire allo stesso o distruggere se richiesto dal Protocollo i volumi residui, i Prodotti di Riferimento e qualsiasi apparecchiature o materiale forniti direttamente o tramite terzi al termine della Sperimentazione stessa, con spesa a carico della CRO previo ricevimento dei fondi dallo Sponsor. 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 dallo Sponsor o dalla CRO nel protocollo o in apposito documento allegato, parte integrante della presente convenzione.

L'Ente e lo Sperimentatore Principale riconoscono la natura sperimentale del Farmaco, pertanto si

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 3

DETERMINAZIONE N.

880

del 15 APR. 2014

Atti n. 230/14

impegnano ad esercitare prudenza e ogni ragionevole cautela nell'uso, nella manipolazione, nella conservazione in condizioni di sicurezza, nel trasporto, nello smaltimento e nel contenimento del Farmaco sperimentale e dei suoi derivati, nel rispetto delle relative Istruzioni. L'Ente e lo Sperimentatore Principale si impegnano a limitare l'accesso al Farmaco sperimentale esclusivamente al Personale di ricerca che, sotto il controllo diretto dello Sperimentatore Principale, sarà coinvolto nell'uso del medesimo, così come previsto dal Protocollo. L'Ente e lo Sperimentatore Principale e il personale di ricerca manterranno la contabilità del Farmaco in Studio.

Per l'esecuzione della Sperimentazione la CRO collaborerà con lo Sponsor sì per 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 (nessun costo previsto per l'Ente) quale:

Diari elettronici saranno forniti all'Ente gratuitamente, opportunamente imballati, esclusivamente ai fini della conduzione della Sperimentazione. Al completamento della Sperimentazione o all'interruzione anticipata della stessa e su autorizzazione scritta da parte della CRO o dello Sponsor, i diari elettronici saranno restituiti come indicato dalla CRO o dallo Sponsor.

I dispositivi per spirometria/ECG centralizzati saranno forniti all'Ente gratuitamente, opportunamente imballati ed etichettati, esclusivamente ai fini della conduzione della Sperimentazione. Al completamento della Sperimentazione o all'interruzione anticipata della stessa e su autorizzazione scritta da parte della CRO o dello Sponsor, i dispositivi per spirometria/ECG centralizzati saranno restituiti come indicato dalla CRO o dallo Sponsor.

L'Ente prende atto e accetta che ai fini della conduzione della Sperimentazione si prevede che essa fornisca monitor di pressione sanguigna, kit da laboratorio per le analisi di sicurezza. Il test di gravidanza verranno forniti dalla CRO.

L'Ente e lo Sperimentatore prendono atto e accettano che il costo in caso di negligenza da parte dell'Ente e / o dello Sperimentatore per qualsiasi attrezzatura, tra cui l'uso improprio, danno o perdita, verrà detratto dall'importo dovuto.

In base alle attività svolte, verranno corrisposti gli importi indicati nell'Appendice B all'Ente dalla CRO. Ogni e qualsiasi deviazione dal preventivo approvato, delineato nell'Appendice B, deve essere preventivamente giustificata per iscritto alla CRO, in accordo con l'Articolo 3, per la sua approvazione. Tutti gli esami di laboratorio che saranno eseguiti dall'Ente aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato etico, verranno effettuati centralmente saranno corrisposti come delineato nell'Appendice B 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.

Lo Sponsor/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/CRO e approvati in anticipo dallo Sponsor/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.

Gli importi per visita/paziente del presente articolo, saranno corrisposti all'Ente su base semestrale (giugno e dicembre) a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, sulla base di rendiconto presentato

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 4

DETERMINAZIONE N.

880

del

15 APR. 2014

Atti n. 230/14

dal Promotore/dalla CRO da Intestare ed inviare indirizzi secondo i seguenti dettagli:

Chiltern International Srl

Via Marcello Nizzoli, 6

20147 Milano

Amministratore Delegato Stefano Gregoriani

Tel 0039-02 897 8941

Fax. 0039 02 897 894 217

stefano.gregoriani@chiltern.com

C.F./P.IVA n. 04493920963

4.2 L'Ente e lo Sperimentatore Principale s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.

4.3 L'Ente e lo Sperimentatore Principale si obbligano a tenere informati costantemente il Promotore, la CRO e il Comitato etico sull'andamento della sperimentazione, in particolare per quanto concerne l'eventuale verificarsi di eventi avversi gravi ("SAEs") direttamente o non direttamente correlati alla somministrazione del farmaco in Studio e alle procedure richieste dal Protocollo.

4.4 La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Ente, dovrà essere conservata per il periodo previsto dalla normativa vigente, ICH-GCP o il Protocollo. Il Promotore e/o La CRO hanno l'obbligo di comunicare all'Ente il termine dell'obbligo della conservazione. Prima di procedere alla distruzione di qualsiasi documento della Sperimentazione in qualsiasi momento, l'Ente e lo Sperimentatore Principale devono tenere il permesso scritto dello Sponsor. Lo Sperimentatore Principale contatterà lo Sponsor per richiedere l'autorizzazione prima di distruggere qualsiasi documento essenziale della Sperimentazione oppure in caso di perdita o distruzione accidentale di uno qualsiasi dei medesimi documenti. Lo Sperimentatore Principale comunicherà alla CRO anche l'eventuale trasferimento o spostamento dei dossier riguardanti la Sperimentazione in un luogo diverso da quello specificato nella documentazione della Sperimentazione presentata.

4.5 L'Ente e/o lo Sperimentatore Principale presenteranno tempestivamente tutti i dati, tutte le relazioni, richieste di chiarimento e altre informazioni richieste. L'Ente e/o lo Sperimentatore Principale manterranno le relazioni della Sperimentazione come previsto dal Protocollo e dalle Istruzioni. L'Ente e lo Sperimentatore Principale convengono di fornire alla CRO tutti i dati previsti dal Protocollo utilizzando un idoneo sistema elettronico di acquisizione dei dati secondo il programma comunicato dalla CRO e in conformità alle Condizioni di accesso elettronico qui allegate sotto forma di Allegato A ed incorporate per riferimento nella presente Convenzione.

4.6 Lo Sperimentatore Principale e l'Ente non pagheranno, né prometteranno di pagare, né autorizzeranno il pagamento di alcuna somma, non cederanno, né prometteranno di cedere, né autorizzeranno a cedere alcunché di valore ad alcuna persona o entità, governativa, semigovernativa o privata, direttamente o indirettamente, per ottenere o conservare un'attività economica o per procurare un illecito vantaggio per la CRO o per lo Sponsor. Lo Sperimentatore Principale e l'Ente non riceveranno né solleciteranno, direttamente o indirettamente, alcuna somma di denaro né alcunché di valore da alcuna persona o entità, governativa, semigovernativa o privata, per procurare un illecito vantaggio a tale persona o entità. Lo Sperimentatore Principale e l'Ente non intraprenderanno alcuna azione che possa rendere la CRO o lo Sponsor responsabili, ai sensi di qualsiasi altra legge vigente per la prevenzione di frode, corruzione, racket, riciclaggio di denaro sporco e/o terrorismo.

4.7 L'Ente, per sé e per il proprio Personale di ricerca, e lo Sperimentatore Principale, ciascuno per la parte di propria competenza, dichiara e garantisce di non essere, (i) stati precedentemente interdetti, esclusi, dalla

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N.

880

del

15 APR. 2014

Art. n. 230/14

conduzione di studi clinici di non essere stati radiati o di non aver avuto altrimenti revocato il diritto di condurre tali studi dall'Ordine dei medici od da qualsivoglia autorità/organizzazione nazionale, estera o internazionale (ii) a conoscenza dell'avvio di procedure per la revoca, radiazione o interdizione, o (iii) stati accusati di crimini che comportano la revoca di tale diritto; Qualora, nel corso dello studio, venga resa nota l'esistenza di qualsiasi revoca, radiazione o interdizione, l'Istituzione, per sé e per il proprio Personale di ricerca, e lo Sperimentatore Principale informerà immediatamente la CRO e/o lo Sponsor.

4.8 L'Ente e lo Sperimentatore Principale presteranno la loro collaborazione alla CRO, allo Sponsor e a qualsiasi autorità governativa e regolatoria per le loro attività di monitoraggio, verifica o ispezione dell'avanzamento dello Studio presso l'Ente. Dopo averne dato preavviso con ragionevole anticipo e durante il normale orario di lavoro, i rappresentanti autorizzati della CRO e dello Sponsor avranno il diritto di:

- (a) esaminare ed ispezionare le strutture dell'Ente utilizzate per l'esecuzione della Sperimentazione;
- (b) verificare ed ottenere copia di tutti i dati e dei risultati del lavoro correlati alla Sperimentazione, e
- (c) esaminare i documenti originali e ogni altra documentazione clinica riguardante i pazienti della Sperimentazione ragionevolmente necessari per il monitoraggio dello stesso.

4.9 Qualora l'Ente o lo Sperimentatore Principale ricevano da una autorità governativa o regolatoria la richiesta di effettuare ispezioni o verifiche, la Parte che riceve detta notifica ne darà immediata comunicazione alla CRO. Qualora non venga preavvertita di detta ispezione o verifica, la Parte notificherà alla CRO non appena possibile dopo esserne venuta a conoscenza. L'Ente o lo Sperimentatore principale forniranno alla CRO e allo Sponsor le copie di tutto il materiale Studio-specifico relativo all'ispezione, della corrispondenza esterna, delle dichiarazioni, dei moduli e delle registrazioni ricevuti, ottenuti o generati a seguito di detta ispezione (e di mantenere un elenco completo delle copie fornite), ivi compresa la possibilità di concedere alla CRO e allo Sponsor ogni ragionevole opportunità di commentare preventivamente in merito a qualsiasi corrispondenza all'autorità competente generata dall'Ente o dallo Sperimentatore Principale.

4.10 L'Ente e/o lo Sperimentatore Principale correggeranno tempestivamente tutti gli errori identificati dallo Sponsor, dalla CRO o dai loro rappresentanti durante la verifica, nonché ogni elemento ritenuto non conforme al Protocollo, alle linee guida dell'ICH-GCP o agli obblighi dello Sperimentatore Principale ai sensi della presente Convenzione."

Inoltre dichiara nell'Allegato B Preventivo

DEFINIZIONI:

"Paziente Valutabile" – Un paziente dello Studio sottoposto a screening e randomizzato nel sistema IVRS/IWRS in conformità al Protocollo, che ha ricevuto almeno una dose di medicinale sperimentale e aderito alle procedure richieste dal Protocollo. Tale termine include i pazienti dello Studio ritirati a causa di eventi avversi o per qualsiasi altro motivo che esuli dalla responsabilità dell'Ente e/o dello Sperimentatore Principale o i pazienti dello Studio ritirati per decesso durante lo stesso. Tutte le indagini sono state registrate nella scheda elettronica di raccolta dati ("eCRF") e tutte le richieste di delucidazioni avanzate dallo Sponsor o sorte in seguito al monitoraggio da parte della CRO sono state chiarite.

"Violatore del Protocollo" – Un paziente dello Studio arruolato nello stesso ma che non ha soddisfatto tutti i criteri di inclusione o ha soddisfatto uno dei criteri di esclusione o che non viene studiato in conformità al Protocollo.

"Screen Failure" – Pazienti dello Studio sottoposti a visita di screening che, successivamente al periodo di screening previsto dal Protocollo, non hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità che consentivano loro di essere randomizzati a ricevere IVRS/IWRS oppure pazienti che, successivamente al periodo di screening previsto dal Protocollo, hanno deciso di non partecipare ulteriormente allo Studio e hanno ritirato il loro consenso prima di essere randomizzati a ricevere IVRS/IWRS. Veranno pagati solo un massimo di 2 "Screen Failures".

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 6

DETERMINAZIONE N.

880

del 15 APR. 2014

Atti n. 230/14

1. Pagamento per visita

(a) A titolo di corrispettivo per l'adempimento della presente Convenzione da parte dell'Ente e dello Sperimentatore Principale, al ricevimento dei fondi da parte dello Sponsor, della CRO si impegna a versare una remunerazione, all'Ente che sarà calcolata in base a quanto di seguito indicato (in prosieguo la "Remunerazione"):

Tutti gli importi sono pagabili per tipo di visita completata per paziente dello Studio e sono IVA esclusa.

Visita n.	Totale per Visita
Visita 0 Pre-Screening	€ 120,00
Visita 1 Screening settimana -2	€ 480,00
Visita 2 Trattamento settimana 0 (+2 gg)	€ 600,00
Visita 3 Trattamento settimana 4 (+3 gg)	€ 520,00
Visita 4 Trattamento settimana 12 (+5 gg)	€ 520,00
Visita 5 Trattamento settimana 26 (+5 gg)	€ 520,00
Visita 6 Trattamento settimana 40 (+5 gg)	€ 520,00
Visita 7 Trattamento settimana 52 (+5 gg)	€ 560,00
Totale per Paziente	€ 3840,00

(b) Per ciascun Paziente valutabile, il pagamento sarà effettuato in base alle visite effettive eseguite e ai dati valutabili ottenuti e immessi correttamente nell'eCRF.

L'Ente comprende e conviene che la Remunerazione e gli importi indicati in questo Allegato B coprono tutti i compensi spettanti all'Istituzione, inclusi i costi della Farmacia, del Laboratorio e qualunque costo che l'Ente possa eventualmente attribuire allo Sperimentatore Principale e/o al Personale di ricerca e qualsiasi costo e spesa sostenuti dall'Ente ai sensi della presente Convenzione.

Resta inteso e concordato che la CRO non verserà alcuna Remunerazione per le visite eseguite dopo lo screening su pazienti della Sperimentazione che non soddisfano i criteri di inclusione ed esclusione del Protocollo o in relazione ai quali siano state attuate serie deviazioni dal Protocollo.

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

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 7

DETERMINAZIONE N.

880

del

15 APR. 2014

Atti n. 230/14

DETERMINA

di autorizzare, ai sensi della normativa in materia vigente, l'esecuzione dello Studio clinico Profit: " Studio clinico controllato con farmaco attivo, della durata di 52 settimane, in doppio cieco, randomizzato, multinazionale, multicentrico, a gruppi paralleli a 2 bracci, con combinazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato e glicopirrolato bromuro, somministrata via Pndi (chf 5993), a confronto con combinazione fissa di beclometasone dipropionato e formoterolo fumarato, somministrata pMDI in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva" Eudract 2013-001057-27 prot.n.CD-1207-PR-0091, presso l'U.O.C Broncopneumologia, dietro il corrispettivo meglio specificato in premessa, approvando, conseguentemente, la relativa convenzione secondo il testo in atti 230/14.

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

IL DIRETTORE SCIENTIFICO

Prof. Pier Mannuccio Mannucci

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

Dott. Osvaldo Basilio

IL DIRETTORE SANITARIO

Dr.ssa Anna Pavan

REGISTRATA NELL'ELENCO DELLE DETERMINAZIONI
IN DATA 15 APR. 2014 AL N. 880

Responsabile del Procedimento: Dr.ssa F. Massacesi

IRCCS di natura pubblica

Sistema Sanitario



Regione
Lombardia

www.AlboPretorionline.it 13/05/14