



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 1

DETERMINAZIONE N. 1177 del 27 MAG. 2014

Atti n. 857./2014

SPERIMENTAZIONE CLINICA PROFIT- CODICE PROT. EMR200095-005 EUDRACT N.2013-002053-30 DELLA SOCIETA' Societa' QUINTILES SpA - U.O.C GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA - 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;

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, 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 modalita' di riparto degli introiti

VISTA la lettera d' intenti, in Atti 857/2014, datata 6 Marzo 2014, corredata dalla relativa documentazione, con la quale la Società QUINTILES SpA chiede di poter effettuare presso l'U.O.C GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA di di cura, diretta dal Prof. Massimo Colombo, una sperimentazione clinica dal titolo: "Studio multicentrico, a braccio singolo, di Fase Ib/II per valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica (PK) di MSC2156119J in monoterapia in soggetti affetti da carcinoma epatocellulare avanzato MET positivo (MET+) con funzionalità epatica Child Pugh di classe A, non responsivi al trattamento con Sorafenib"; Prot.num EMR200095-005 Eudract N.2013-002053-30, sotto la responsabilita' scientifica del Prof. Massimo Colombo

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 HDI-Gerling Industrie Versicherung AG una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. 390-01577447-14061 approvata dal Comitato etico con massimale per Protocollo pari a Euro 5.000.000,00 e Massimale per Paziente pari a Euro 1.000.000,00.

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N. 1177

27 MAG. 2014

All. n. 857/2014

ATTESO che il Comitato Etico Milano Area B in occasione della Seduta del 15 Aprile 2014, ha valutato tutti i documenti allegati ed elencati nella Domandandi Parere Unico (06.03.2014 Dr.sse Silvia Sacchi e Mirella Zanetti, Quintales, nella sua qualità di CRO per incarico del Promotore) nonché nel Documento " la lista di controllo dei documenti allegati alla domanda" (Appendice 5 AIFA firmata da Silvia Sacchi e datata 03.02.2014)

ATTESO che il Comitato Etico Milano Area B ha espresso all'unanimità Parere Unico Favorevole a condizione che anche nel Documento " foglio informato e modulo di consenso- Pre screening fase II c-MET" V01ITA01 final dated 27/sep/2013 si aggiungano cmq i dati relativi alla copertura assicurativa

ATTESO che il Comitato Etico Milano Area B, con nota del 5 Maggio 2014, scioglie ogni condizione e conferma all'unanimità il Parere Unico Favorevole allo Studio precedentemente espresso

VISTA, inoltre, la proposta di convenzione del 14/04/2014, in atti 857/2014, con la quale all Art.4-OBBLIGAZIONI DELLE PARTI:

"Quintiles e lo Sponsor si impegnano:

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

a fornire all'Ente, tramite la farmacia il prodotto oggetto della Sperimentazione MSC2156119J (di seguito "il Prodotto) , 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 condizione 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.

Per quello che riguarda i prodotti residui 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 residui 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).

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 € 5.507,00 + IVA per la Fase Ib e 5.090,00 + IVA per la Fase II. I pagamenti saranno effettuati in relazione all'avanzamento della Sperimentazione sulla base dello schema seguente.

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

DETERMINAZIONE N. 1177 del 27 MAG. 2014

Atti n. 857./2014

VISITA	IMPORTO A PAZIENTE IN EURO (IVA ESCLUSA) (esami strumentali e biopsie escluse)
Visita di Screening	666
Ciclo 1 Giorno 1	626
Ciclo 1 Giorno 2	339
Ciclo 1 Giorno 8	308
Ciclo 1 Giorno 15	552
Ciclo 1 Giorno 16	244
Ciclo 2 Giorno 1	382
Ciclo 2 Giorno 8	308
Ciclo 2 Giorno 15	349
Ciclo 3 Giorno 1	412
Ciclo 4 Giorno 1	382
Fine del Trattamento / Termine Anticipato	554
Visita Post-Trattamento	341
Visita di Follow Up di Sopravvivenza	44
TOTALE	5507

Per l'esecuzione dello studio sono richiesti i seguenti esami strumentali mandatori, che verranno rimborsati per gli importi sotto indicati:

Procedure	IMPORTO PER PROCEDURA IN EURO (IVA ESCLUSA)
Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) torace, addome e pelvi combinata, inclusa refertazione e materiale di contrasto	703
Tomografia ad emissione di positroni (PET) tumorale, total body, inclusa refertazione e materiale di contrasto	1.610
Electrocardiogramma a 12 derivazioni in triplicate, inclusa refertazione	66

Le biopsie mandatorie verranno rimborsate per i seguenti importi:

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

DETERMINAZIONE N. **1177** del **27 MAG, 2014** Atti n. 857./2014

697 Euro + IVA per la Biopsia Tumorale Pre-trattamento (nel protocollo: Pre-treatment Tumor Biopsy) allo screening.

385 Euro + IVA per la seconda Biopsia Tumorale Pre-Trattamento, allo screening per l'analisi dei biomarcatori esplorativi OPPURE per la Biopsia Tumorale alla visita del Ciclo 1 Giorno 1.

385 Euro + IVA per la Biopsia Tumorale alla visita del Ciclo 1 Giorno 15.

Gli importi relativi alle biopsie differiscono tra loro in quanto vengono utilizzate tecniche diverse.

Le visite relative ai cicli successivi verranno rimborsate per un importo pari a Euro 382 + IVA, ad eccezione della Visita 1 dei cicli successivi n.5, 7, 9, 11, 13...ed ogni quattro cicli fino a progressione della malattia o a sospensione del trattamento, che verrà rimborsata per l'importo di Euro 412 + IVA. Dai suddetti importi sono esclusi quelli relativi agli esami strumentali, che verranno rimborsati secondo quanto precedentemente indicato in tabella.

Le visite non programmate verranno rimborsate per l'importo di Euro 367 + IVA a paziente (esclusi importi relativi agli esami strumentali, che verranno rimborsati secondo quanto precedentemente indicato in tabella.)

Gli screening failure verranno così rimborsati: 1 screening failure ogni tre pazienti randomizzati. L'importo corrisposto sarà quello previsto per la visita di screening.

Per i pazienti arruolati nella Fase II:

VISITA	IMPORTO A PAZIENTE IN EURO (IVA ESCLUSA) (esami strumentali e biopsie escluse)
Visita di Screening	704
Ciclo 1 Giorno 1	481
Ciclo 1 Giorno 2	308
Ciclo 1 Giorno 8	308
Ciclo 1 Giorno 15	349
Ciclo 2 Giorno 1	436
Ciclo 2 Giorno 8	311
Ciclo 2 Giorno 15	352
Ciclo 3 Giorno 1	496
Ciclo 4 Giorno 1	385
Fine del Trattamento / Termine Anticipato	572
Visita Post-Trattamento	344
Visita di Follow Up di Sopravvivenza	44
TOTALE	5090

Per l'esecuzione dello studio sono richiesti i seguenti esami strumentali mandatori, che verranno rimborsati per gli importi sotto indicati:



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag.

5

DETERMINAZIONE N.

1177

del

27 MAG. 2014

Atti n. 857./2014

Procedure	IMPORTO PER PROCEDURA IN EURO (IVA ESCLUSA)
Tomografia Assiale Computerizzata (TAC) torace, addome e pelvi combinata, inclusa refertazione e materiale di contrasto	703
Tomografia ad emissione di positroni (PET) tumorale, total body, inclusa refertazione e materiale di contrasto	1.610
Electrocardiogramma a 12 derivazioni in triplicate, inclusa refertazione	66

Le seguenti biopsie mandatorie verranno rimborsate per l'importo di 697 Euro + IVA:

Biopsia Tumorale Pre-Trattamento, allo screening. Se dovessero essere disponibili meno di 15 sezioni tumorali fissate in formalina sarà obbligatorio eseguire una seconda Biopsia Tumorale Pre-Trattamento aggiuntiva OPPURE una seconda biopsia al Giorno 1 del Ciclo 1, prima dell'assunzione del farmaco.

Biopsia Tumorale all'ultimo giorno di trattamento.

Le visite relative ai cicli successivi verranno rimborsate per un importo pari a Euro 385 + IVA, ad eccezione della Visita 1 dei cicli successivi n.5, 7, 9, 11, 13...ed ogni quattro cicli fino a progressione della malattia o a sospensione del trattamento, che verrà rimborsata per l'importo di Euro 485 + IVA. Dai suddetti importi sono esclusi quelli relativi agli esami strumentali, che verranno rimborsati secondo quanto precedentemente indicato in tabella.

Le visite non programmate verranno rimborsate per l'importo di Euro 402 + IVA a paziente (esclusi importi relativi agli esami strumentali, che verranno rimborsati secondo quanto precedentemente indicato in tabella.)

Gli screening failure verranno rimborsati secondo il seguente rapporto: 4 screening failure ogni 4 pazienti randomizzati. L'importo corrisposto sarà quello previsto per la visita di screening.

Procedure condizionali Fase I e Fase II:

PROCEDURA	IMPORTO PER PROCEDURA IN EURO (IVA ESCLUSA)
Test di gravidanza sul siero, gonadotropina corionica (hCG) (BetahCG); analisi quantitativa	17
Test di gravidanza sulle urine, gonadotropina corionica (hCG) (BetahCG); analisi qualitativa	10
Biopsia Tumorale - frozen	385
Biopsia Tumorale - formalin fixed	697
Prelievo campioni per analisi di farmacogenetica da inviare al laboratorio centralizzato	35
Risonanza Magnetica per Immagini a testa e collo; con contrasto dinamico per analisi di contrast enhancement; refertazione	1.445

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 6

DETERMINAZIONE N. 1177 del 27 MAG. 2014

Att. n. 857./2014

Risonanza Magnetica per Immagini al torace; con materiale di contrasto; refertazione	991
Risonanza Magnetica per Immagini alle pelvi con materiale di contrasto; refertazione	694
Risonanza Magnetica per Immagini all'addome con materiale di contrasto; refertazione	930
Tomografia Assiale Computerizzata della testa, cranio o cervello; con material di contrasto; refertazione	459
Imaging cardiaca di blood-pool, scintigrafia ventricolare, frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) (RNV) (MUGA), singola studio a riposo o stress, oltre a frazione di eiezione, con o senza trasformazione quantitativo supplementare; refertazione	340
Tomografia Assiale Computerizzata dell'addome; con material di contrasto; refertazione	630
Sierologia Virale: Epatite B, HBsAG, Epatite C,HCV	55

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).

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. 7

DETERMINAZIONE N. **1177** del **27 MAG. 2014** Atti n. 857./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: Studio multicentrico, a braccio singolo, di Fase Ib/II per valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica (PK) di MSC2156119J in monoterapia in soggetti affetti da carcinoma epatocellulare avanzato MET positivo (MET+) con funzionalità epatica Child Pugh di classe A, non responsivi al trattamento con Sorafenib"; Prot.num EMR200095-005 Eudract N.2013-002053-30 dietro il corrispettivo meglio specificato in premessa, approvando, conseguentemente, la relativa convenzione secondo il testo in atti 857/2014
- 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 determinine n.1698 del 30/07/2013 e n.1857 del 057092013, 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 Mannaucio Mannucci

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
Dott. Osvaldo Basilio

IL DIRETTORE SANITARIO
Dr.ssa Anna Pavan

REGISTRATA NELL'ELenco DELLE DETERMINAZIONI
IN DATA **27 MAG. 2014** N. **1177**

Pratica trattata da: Dott.ssa Federica Massaccesi

IRCCS di natura pubblica