



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 1

DETERMINAZIONE N. **1 29 2** del **1 0 GIU. 2014** Atti n. 722/14

**SPERIMENTAZIONE CLINICA-PROFIT CODICE PROT. EVP-6124-025 EUDRACT N.2013-002653-30 DELLA SOCIETA' INVENTIV HEALTH CLINICAL -U.O.S.D MALATTIE NEURODEGENERATIVE - 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 modalità di riparto degli introiti

VISTA la lettera d' intenti, in atti 722/2014, datata 31/01/2014, corredata dalla relativa documentazione, con la quale la Società Inventiv Health Clinical chiede di poter effettuare presso l'U.O.S.D Malattie Neurodegenerative, diretta dal Prof. Elio Scarpini, una sperimentazione clinica dal titolo: "A Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 26-week, phase 3 study of two doses of EVP-6124 or placebo in subjects with mild to moderate alzheimer's disease currently or previously receiving an acetylcholinesterase inhibitor medication" Codice EVP-6124-025 Eudract N.2012-002653-30, sotto la responsabilità scientifica del Prof. Elio Scarpini

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 Allianz Global Corporate & Speciality AG n. 30288128 massimali per paziente € 1.500.000,00 e massimali per l'intero studio €7.500.000,00, approvata dal Comitato Etico. In Atti 722/2014

ATTESO che il Comitato Etico Milano Area B, in occasione della Seduta del 18 marzo 2014, ha espresso, all'unanimità, Parere Unico Favorevole Condizionato. In Atti 722/2014

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N.

1292

del

10 GIU. 2014

Atti n. 722/14

ATTESO che, con nota del 09/05/14, il Comitato Etico Milano Area B ha sciolto ogni condizione e confermato, all'unanimità, Parere Unico Favorevole allo Studio precedentemente espresso. In Atti 722/2014

VISTA, inoltre, la proposta di convenzione del 10/03/2014, in atti 722/14, con la quale:

- all' **ART. 4 - OBBLIGAZIONI DELLE PARTI**

4.1 Il Promotore, attraverso la CRO, avrà i seguenti obblighi per la Sperimentazione:

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

b) a fornire alla Fondazione, tramite la farmacia le quantità di prodotti oggetto dello studio. EVP6124, placebo, e qualsiasi altro materiale o bene], a proprie spese, con le modalità previste dalla normativa vigente applicabile (1,3), nelle quantità e modalità necessarie all'esecuzione della Sperimentazione (i "Materiali"), confezionati ed etichettati secondo quanto descritto dal Protocollo e dalla normativa applicabile. I farmaci debbono essere trasportati indirizzati 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 della Fondazione assicura l'idonea conservazione dei Materiali 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. La Fondazione utilizzerà il materiale solo ai fini dello svolgimento della Sperimentazione.

c) Per quello che riguarda i prodotti residuali o scaduti la Fondazione dovrà contabilizzare e restituire al Promotore i volumi residuali dei Materiali al termine della Sperimentazione stessa, con spesa a carico del Promotore. La farmacia della Fondazione 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. Per l'esecuzione della Sperimentazione il Promotore 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. Sperimentatore. Lo Studio sarà condotto accompagnato da regolare documento di esclusivemente dallo Sperimentatore o sotto la sua supervisione diretta in conformità con il protocollo e tutte le scadenze ivi previste. La Fondazione assicurerà che lo Sperimentatore esamini il Protocollo e abbia l'opportunità di porre domande e discutere di eventuali dubbi in merito prima dell'inizio dello Studio. In caso di risoluzione del rapporto collaborativo fra lo Sperimentatore e la Fondazione oppure nel caso in cui lo Sperimentatore sia in altro modo impossibilitato a proseguire la sua attività di Sperimentatore, la Fondazione ne darà notifica scritta al Promotore e a InventivHealth Clinical almeno trenta (30) giorni prima che lo Sperimentatore cessi le sue funzioni. In caso si abbia la suddetta risoluzione del rapporto lavorativo dello Sperimentatore, il promotore direttamente o attraverso InventivHealth Clinical potrà, a sua unica discrezione, porre fine allo Studio presso la Fondazione o proseguire lo Studio o con lo Sperimentatore o con un nuovo sperimentatore principale proposto dalla Fondazione e approvato per iscritto dal Promotore. Lo Sperimentatore continuerà a

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N. 1 29 2

del 10 GIU. 2014

Atti n. 722/14

essere vincolato a tutti gli obblighi e a tutte le condizioni del presente Contratto che sopravvivano alla risoluzione o alla scadenza e a tutti gli obblighi e a tutte le condizioni fino all'approvazione di un nuovo sperimentatore principale a cura dello Sponsor. Qualsiasi nuovo sperimentatore principale dovrà leggere e acconsentire ai termini e alle condizioni del presente Contratto. Previa lettura e accordo, tutti i riferimenti ivi inclusi allo Sperimentatore saranno successivamente riferiti al nuovo sperimentatore principale.

Consenso informato/HIPAA. La Fondazione assicurerà che il Personale dello studio spieghi tutti gli aspetti di interesse dello Studio ai potenziali soggetti e otterrà un Modulo di consenso informato scritto in conformità alle Leggi applicabili da ciascun soggetto prima della relativa partecipazione allo Studio. L'Istituto assicurerà che tutto il Personale dello studio conduca lo Studio in conformità ai regolamenti HIPAA e a tutte le altre leggi applicabili disciplinanti la riservatezza e la privacy dei dati personali sulla salute. 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, alla Fondazione verranno corrisposti gli importi indicati nell'Allegato A di questo Contratto, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il corrispettivo totale a paziente completato e valutabile sarà di € 11.046.

Le Parti riconoscono e convengono che i pagamenti saranno soggetti al meccanismo di inversione contabile in conformità con la legislazione internazionale pertinente. L'IVA dovrà essere auto-applicata dalla CRO e le fatture dovranno essere pagate al valore nominale. Tutti gli esami di laboratorio aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato Etico, verranno effettuati centralmente, ad eccezione dei seguenti esami che saranno effettuati dal laboratorio locale e, saranno finanziati a parte e non graveranno in alcun modo sulla Fondazione:

- Ormone stimolante la tiroide (TSH)
- Vitamina B12
- Folati
- Analisi delle urine

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 sulla Fondazione

Risonanza magnetica del cervello, compreso il tronco cerebrale (RMI): I costi della RMI fino a un importo di 1.027 euro saranno rimborsati a fronte di una fattura con documentazione giustificativa.

Tomografia assiale computerizzata di testa, cranio o cervello (Scansione TC): I costi della scansione TC fino a un importo di 518 euro saranno rimborsati a fronte di una fattura con documentazione giustificativa.

Il Promotore/CRO provvederà, inoltre, a rimborsare alla Fondazione 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

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 4

DETERMINAZIONE N.

1292

del 10 GIU. 2014

Atti n. 722/14

come da tariffario della Fondazione siano stati tempestivamente comunicati, giustificati e documentati per iscritto al Promotore/CRO (fermo restando l'anonimato del paziente) e approvato per iscritto dal Promotore / CRO.

Non vi sarà compenso, ad eccezione degli oneri fissi del Comitato Etico, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del protocollo";

- al allegato "Prospetto A Pagamenti" vengono specificate le "Spese associate alle Visite programmate dei soggetti" nella tabella sotto riportata

Spese associate alle Visite programmate dei soggetti (Visite cliniche completate per ogni soggetto valutabile*)	
Parcella associata € - EURO	Visita
1.245 €	V1 (Pre Run-in)
800 €	V2 (Run-in)
1.558 €	V3
1.035 €	V4
947 €	V5
1.427 €	V6
907 €	V7
1.108 €	V8
1.468 €	V9
440 €	V10
111 €	Follow-Up di EAG
11.046 €	Parcelle totali per soggetto definito*

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 5

DETERMINAZIONE N.

1292

del 10 GIU. 2014

Atti n. 722/14

<i>* Le parcelle per ogni soggetto sono inclusive delle spese generali. Salvo laddove diversamente concordato,</i>	
<i>l'Istituto non riceverà alcuna retribuzione aggiuntiva a quelle indicate nel budget per lo studio nel Centro.</i>	
<i>Altri costi del Centro</i>	
<i>Acconti</i>	<i>1.840 euro saranno versati al beneficiario all'atto di esecuzione del contratto e al ricevimento dell'approvazione del Comitato Etico.</i>
<i>Pagamenti di sovvenzioni in corso</i>	<i>I pagamenti saranno effettuati su base trimestrale dopo l'arruolamento del primo soggetto. I pagamenti saranno emessi solo previa compilazione di tutti gli eCRF relativi alla visita di interesse. I pagamenti saranno al netto del 20% della ritenuta da versarsi con le seguenti modalità:</i>
<i>Pagamento finale</i>	<i>Il pagamento finale sarà soggetto a una riconciliazione finale, ovvero dopo che (i) tutti i pazienti dello studio avranno completato lo studio e il database sarà stato chiuso, (ii) tutte le questioni aperte saranno state risolte con soddisfazione (anche le richieste di correzioni), (iii) sia stata portata a termine la visita conclusiva del Centro e (iv) la documentazione dello studio e le informazioni riservate siano state ricevute dalla CRO o dal promotore, ove richiesto.</i>
<i>Altro</i>	<i>Il pagamento delle revisioni da parte del comitato etico è subordinato all'approvazione della CRO, al ricevimento della fattura dell'Istituto comprensiva della fattura originale del comitato etico come documento giustificativo.</i>  <i>Indicare qui le parcelle IRB/CE locali: € 5.000</i>
<i>Risonanza magnetica del cervello, compreso il tronco cerebrale (RMI)</i>	<i>I costi della RMI fino a un importo di 1.027 euro saranno rimborsati a fronte di una fattura con documentazione giustificativa.</i>
<i>Tomografia assiale computerizzata di testa, cranio o cervello (Scansione TC)</i>	<i>I costi della scansione TC fino a un importo di € 518 saranno rimborsati a fronte di una fattura con documentazione giustificativa.</i>

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 6

DETERMINAZIONE N. 1292

del 10 GIU. 2014

Atti n. 722/14

<i>Visite non programmate</i>	<i>I costi delle visite non programmate fino a un importo di 583 euro saranno rimborsati a fronte di una fattura con documentazione giustificativa.</i>
<i>(V1) fallimento dello screening nel pre Run-in</i>	<i>L'Istituto verrà rimborsato per un ammontare pari al 100% della (V1) Visita Pre Run-in per il confermato fallimento dello screening, fino a un massimo di quattro (4) fallimenti dello screening confermati in totale per ogni centro, a condizione che sia fornita allo Sponsor la documentazione giustificativa che attesti, per la soddisfazione dello Sponsor, che lo screening, gli esami e i test richiesti sono stati effettuati ai sensi del Protocollo. Una "conferma di fallimento dello screening" è definito come un soggetto consenziente che abbia soddisfatto tutti i requisiti di idoneità per la partecipazione allo studio secondo i criteri di inclusione ed esclusione specificati dal Protocollo, ma che infine sia stato ritenuto inammissibile per partecipare allo studio sulla base dei test di laboratorio o di altre procedure che siano state eseguite prima della randomizzazione. Il rimborso non verrà effettuato per i soggetti randomizzati in modo errato. I pagamenti saranno ripartiti proporzionalmente per tutte le procedure di screening di studio che non vengano completate o eseguite.</i>
<i>(V2) Fallimento dello screening nel Run-in</i>	<i>L'Istituto verrà rimborsato per un ammontare pari al 100% della (V2) Visita Run-in per il confermato fallimento dello screening, fino a un massimo di quattro (4) fallimenti dello screening confermati in totale per ogni Centro, a condizione che sia fornita allo Sponsor la documentazione giustificativa che attesti, per la soddisfazione dello Sponsor, che lo screening, gli esami e i test richiesti sono stati effettuati ai sensi del Protocollo. Un "fallimento dello screening" è definito come un soggetto consenziente che abbia soddisfatto tutti i requisiti di idoneità per la partecipazione allo studio secondo i criteri di inclusione ed esclusione specificati dal Protocollo, ma che infine sia stato ritenuto inammissibile per partecipare allo studio sulla base dei test di laboratorio o di altre procedure che siano state eseguite prima della randomizzazione. Il rimborso non verrà effettuato per i soggetti randomizzati in modo errato. I pagamenti saranno ripartiti proporzionalmente per tutte le procedure di screening di studio che</i>

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 7

DETERMINAZIONE N. 1292 del 10 GIU. 2014 Atti n. 722/14

	<i>non vengano completate o eseguite.</i>
<i>Formazione del valutatore e ricalibrazione</i>	<i>I costi di formazione del valutatore fino all'importo di 708 euro saranno rimborsati annualmente fino alla conclusione dello studio se fatturati con la documentazione giustificativa</i>

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 Profit: "A Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 26-week, phase 3 study of two doses of EVP-6124 or placebo in subjects with mild to moderate alzheimer's disease currently or previously receiving an acetylcholinesterase inhibitor medication" Presso l' U.O.S.D Malattie Neurodegenerative;
- 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 determine 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 Mannuccio Mannucci

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO  
Dr. Osvaldo Basilio

DIRETTORE SANITARIO  
Dr.ssa Anna Pavan

REGISTRATA NELL'ELENCO DELLE DETERMINAZIONI  
IN DATA 10 GIU. 2014 N. 1292

Responsabile del procedimento Prof. Pier Mannuccio Mannucci  
Pratica trattata da : Dott.ssa Federica Massacesi

IRCCS di natura pubblica