



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 1

DETERMINAZIONE N. **1532** del **08 LUG. 2014** Atti n. 913/14

SPERIMENTAZIONE CLINICA PROFIT-CODICE BA2011/03/04 EUDRACT N.2011-002843-92 DELLA SOCIETA' BioALLIANCE Pharma -Presso U.O.C GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA -APPROVAZIONE CONVENZIONE.

IL DIRETTORE GENERALE,

VISTO il D. lgs. del 24.6.2003, 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 913/2014 datata 18/03/2014, corredata dalla relativa documentazione, con la quale la Società **BioALLIANCE Pharma** chiede di poter effettuare presso l'U.O.C, GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA diretta dal Prof.Massimo Colombo, una sperimentazione clinica dal titolo: "Studio multicentrico, randomizzato, controllato, in aperto per confrontare l'efficacia e la sicurezza di infusioni e.v. lente, ripetute di 2 dosi di Doxorubicin Transdrug™ (DT) (20 mg/m2 o 30 mg/m2)rispetto alla migliore terapia standard (BSC) in pazienti affetti da carcinoma epatocellulare (CEC) avanzato dopo l'insuccesso o l'intolleranza al sorafenib. Studio ReLive"Codice BA2011/03/04 EUDRACT N.2011-002843-92, sotto la responsabilità 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 Gerlinguna Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. 390-01586253-14023 approvata dal Comitato etico con i seguenti massimali:Massimale per Protocollo Euro 7.500.000,00 .Massimale per Paziente Euro 1.000.000,00.In Atti 913/2014

ATTESO che" il Comitato Etico Milano Area B, nella seduta del 13.05.2014 ha valutato tutti i documenti allegati ed elencati nella Richiesta di parere e autorizzazione per sperimentazione clinica (18.03.2014, Stefano Gregoriani, Amministratore Delegato Chiltern International S.r.l., C.R.O. delegata a rappresentare la Società farmaceutica BioAlliance Pharma) nonché nel documento "Ib Lista di controllo dei documenti allegati alla domanda" (Appendice 5 AIFA firmata da Samantha Castello e datata 05.03.2014)." In Atti 913/2014

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N. **1532** del **08 LUG. 2014** Atti n. 913/14

ATTESO "che Il Comitato Etico Milano Area B ha accettato all'unanimità il Parere Unico favorevole allo studio espresso dal Comitato Etico Azienda USL 12 nella seduta del 16.05.2013 e il parere favorevole all'emendamento SA011, 04 Marzo 2014 espresso dal Comitato Etico Area Vasto Nord Ovest Sezione Autonoma del Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica nella seduta del 27.03.2014."
In Atti 913/2014

VISTA, inoltre, la proposta di convenzione del 08/05/2014, in atti 913/14, con la quale all' Art 4-OBBLIGAZIONI 4.1 "Il Promotore si impegna:

- a) Ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.
- b) a fornire all'Ente, tramite la farmacia i prodotti oggetto dello studio. Doxorubicin TransdrugTM, material for reconstitution, 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 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'adeguata 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.
- c) 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 (includendo anche il prodotto residuo scaduto), con spesa a carico del Promotore. La farmacia dell'Ente assicura l'adeguata 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.

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 indicati nell'Allegato C, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa)

Tutti gli esami di laboratorio e diagnostici aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato etico, saranno finanziati come listato nell'Allegato C e non

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N.

1 53 2

del 08 LUG. 2014

Atti n. 913/14

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 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 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"

VISTA, inoltre, la proposta di convenzione del 08/05/2014, in atti 913/14, con la quale all'ALLEGATO C

Preventivo

DEFINIZIONI si precisa che:

"Soggetto screenato": soggetto dello Studio che ha firmato la dichiarazione di consenso informato, effettuato le indagini di screening richieste dal Protocollo per determinare la sua eleggibilità all'arruolamento nello studio.

"Soggetto arruolato":

Pazienti DT: - soggetto eleggibile allo Studio che ha ricevuto almeno una dose del farmaco sperimentale e aderito a tutte le procedure richieste dallo Studio.

Pazienti BSC: soggetto eleggibile allo Studio che ha completato almeno giorno 1 del primo ciclo e aderito a tutte le procedure richieste dal Protocollo.

"Soggetto screen failure": - soggetto screenato che, dopo il periodo di screening del Protocollo, non ha soddisfatto i criteri di eleggibilità previsti dal Protocollo che ne avrebbero permesso l'arruolamento nello Studio, oppure soggetto dello Studio che, dopo il periodo di screening del Protocollo, ha deciso di non partecipare ulteriormente allo Studio e ritirato il proprio consenso, oppure soggetto dello Studio che è stato ritirato durante il periodo di screening e prima di essere arruolato nello Studio per qualsiasi altro motivo.

"Violatore del protocollo": - soggetto dello Studio che, pur essendo stato arruolato nello Studio, non ha soddisfatto tutti i criteri di inclusione o ha soddisfatto uno o più dei criteri di esclusione, oppure per il quale sono state compiute serie deviazioni al Protocollo.

Per quanto concerne le sopra menzionate definizioni, tutte le indagini e i dati dei soggetti devono essere inseriti nella eCRF e devono essere state risolte tutte le richieste di chiarimento sollevate dal monitor dello Sponsor o di Chiltern.

1. Remunerazione per visita

a) In considerazione dei servizi prestati dall'Istituzione e dallo Sperimentatore ai sensi del presente Contratto, L'Istituzione invierà ogni sei mesi allo Sponsor tutte le fatture riguardanti la remunerazione, che saranno calcolate come in appresso specificato (di seguito definita "Remunerazione").

Tutti gli oneri, ivi compresi le spese generali dello studio e i costi delle procedure riguardanti lo studio esigibili per un tipo di visita completato

- per soggetto arruolato - pazienti DT - secondo la Tabella 1 e
- per soggetto arruolato - pazienti BSC - secondo la Tabella 2.

Il preventivo riportato in queste tabelle è stabilito per tre cicli di terapia. Nel caso in cui vengano completati più di tre cicli, la remunerazione per i cicli successivi sarà corrisposta in base alle visite/valutazioni effettivamente eseguite, come descritto nelle tabelle 1 e 2.

b) L'importo relativo ad ogni Paziente arruolato verrà corrisposto sulla base delle visite effettivamente

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N. 1532

del 08 LUG. 2014

Atti n. 913/14

eseguite e dei dati valutabili generati e documentati correttamente nella eCRF.

- c) *L'Istituzione e lo Sperimentatore prendono atto ed accettano che la Remunerazione e gli importi menzionati di seguito coprono ogni e tutti gli oneri e spese generali esigibili dall'Istituzione e dallo Sperimentatore, ivi compresi, ove esistenti, i costi che saranno allocati dall'Istituzione o dallo Sperimentatore al Personale di ricerca, nonché i costi e le spese che saranno sostenuti dall'Istituzione e dallo Sperimentatore ai sensi del presente Contratto.*
- d) *Resta inteso e convenuto che lo Sponsor non ha l'obbligo di corrispondere alcuna remunerazione per le visite effettuate dopo lo screening riguardanti i Violatori del protocollo, a meno che la deviazione dal Protocollo non fosse giustificata per eliminare un pericolo immediato al Soggetto dello studio.*

2. *Screen failure*

Per ogni Soggetto screen failure, ma non oltre il 33% del numero totale dei soggetti screenati, verrà corrisposta una remunerazione di € 1.188,00 in base all'inserimento corretto dei rispettivi dati di pre-screening e screening nella eCRF e una volta presentate le informazioni addizionali che potrebbero essere richieste dallo Sponsor e/o da Chiltern, allo scopo di documentare correttamente le procedure di screening effettuate nel Soggetto dello studio. Lo Sperimentatore, in buona fede, farà quanto in proprio potere per non screenare potenziali Soggetti dello studio che non sono idonei a partecipare allo Studio. Lo Sponsor non è tenuto a versare alcun corrispettivo a fronte di Soggetti dello studio che non soddisfano i criteri di eleggibilità del Protocollo al momento della firma della Dichiarazione di consenso informato.

3. *Spese generali, IVA e altre imposte, costi e importi fissi*

- a) *L'importo dell'IVA, se imponibile, sarà indicato separatamente sulla fattura.*
- b) *Ogni altra imposta, costo ed importo fisso sono inclusi nelle sopra menzionate remunerazioni. L'Istituzione e lo Sperimentatore sono responsabili del pagamento di tutte le imposte e dazi alle autorità competenti.*
- c) *Tutti gli oneri di sotto menzionati sono comprensivi di ogni spesa generale sostenuta dall'Istituzione e/o dallo Sperimentatore, e/o di ogni altro onere del dipartimento interessato del centro.*

4. *Costi vivi riaddebitabili*

- a) *Spese di viaggio del soggetto dello studio*

Non è prevista alcuna forma di compenso né di rimborso delle spese di viaggio per il Soggetto dello studio .

- b) *Costo della premedicazione*

Il costo della "premedicazione" (metilprednisolone 32 mg o equivalente e cetirizina 20 mg o equivalente, somministrati come previsto dal Protocollo) sarà rimborsato dallo Sponsor dopo il ricevimento da parte del medesimo della fattura inviata dall'Istituzione, con allegati documenti giustificativi correttamente attestati.

5. *Condizioni di pagamento*

- a) *Le fatture per tutti gli oneri e i costi correlati allo Studio saranno inviate allo Sponsor a cadenza semestrale. L'onere a fronte di una visita specifica del Soggetto dello studio sarà esigibile se detto*

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

DETERMINAZIONE N. **1532** del **08 LUG. 2014** Atti n. 913/14

visita è stata interamente monitorata e convalidata. Tutte le fatture dovranno essere inviate allo Sponsor entro 6 mesi dopo il blocco del database.

b) L'importo finale verrà corrisposto quando lo Sperimentatore avrà (1) ultimato lo Studio, (2) documentato in modo soddisfacente tutte le quantità di Farmaco sperimentale non utilizzate, (3) completato una eCRF per ciascun soggetto dello Studio partecipante e (4) risposto in modo soddisfacente a tutte le richieste di chiarimento di Sponsor o Chiltern in merito allo Studio clinico.

d) Qualora lo Studio venisse interrotto prematuramente per qualsiasi motivo e l'importo complessivo corrisposto all'Istituzione e/o allo Sperimentatore fosse superiore alla Remunerazione effettiva, calcolata sulla base della formula riportata al paragrafo 1 lettera a) fino al momento della conclusione dello Studio, l'Istituzione e/o lo Sperimentatore rimborseranno con sollecitudine allo Sponsor le somme ricevute in eccesso entro trenta (30) giorni dalla data effettiva di risoluzione del presente Contratto".

Investigator Site Budget per Study subject randomised to the Doxorubicin Transdrug Group / Tabella 1-
Preventivo del centro sperimentale per Soggetto dello Studio randomizzato al gruppo Doxorubicin Transdrug

Protocol: BA2011/03/04
CL Code: 31613
Investigator Site Budget (DT patient)

Country: Italy
Site: 203204

	TOTAL Transcribing to system	Course 1			Course 2			Course 3			Final Evaluation	
		Screening	D0	D1-D3	D14	D0	D1-D3	D14	D0	D1-D3		D14
Hospitalization Fee	4.300,00 €	0,00	600,00	1.000,00	0,00	500,00	1.000,00	0,00	500,00	1.000,00	0,00	0,00
Investigator/Dept. Fee	2.400,00 €	230,00	130,00	420,00	130,00	130,00	420,00	130,00	130,00	420,00	130,00	130,00
PK Sampling	440,00 €	0,00	0,00	220,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	220,00	0,00	0,00
Laboratory Fee	1.044,00 €	108,00	90,00	120,00	72,00	72,00	120,00	72,00	90,00	120,00	72,00	108,00
Cardiology Fee	600,00 €	180,00	60,00	0,00	0,00	180,00	0,00	0,00	60,00	0,00	0,00	180,00
Pulmonology Fee	120,00 €	40,00	0,00	0,00	0,00	40,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	40,00
Radiology Fee	1.865,00 €	650,00	0,00	0,00	0,00	665,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	650,00
TOTAL	30.869,00 €	1.188,00	780,00	1.780,00	202,00	1.467,00	1.540,00	202,00	780,00	1.760,00	202,00	1.088,00

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

DETERMINAZIONE N. 1 532

del 08 LUG. 2014

Atti n. 913/14

Table 2 - Investigator Site Budget per Study subject randomised to the Control Group / Tabella 2- Preventivo del centro sperimentale per Soggetto dello Studio randomizzato al gruppo di controllo

Protocol: BA2011/03/04
CIL Code: 31613
Investigator Site Budget (BSC patient)

Country: Italy 19Feb2013
Site:

	TOTAL (assuming 2 cycles)	Screening	Course 1		Course 2		Course 3		Final Evaluation
			D0	D14	D0	D14	D0	D14	
Investigator/Dept. Fee	1,140,00 €	230,00	130,00	130,00	130,00	130,00	130,00	130,00	130,00
Laboratory Fees	684,00 €	108,00	90,00	72,00	72,00	72,00	90,00	72,00	108,00
Cardiology Fees	900,00 €	160,00	80,00	0,00	160,00	0,00	60,00	0,00	160,00
Pulmonology Fees	120,00 €	40,00	0,00	0,00	40,00	0,00	0,00	0,00	40,00
Radiology Fees	1,865,00 €	650,00	0,00	0,00	565,00	0,00	0,00	0,00	650,00
TOTAL	4,409,00 €	1,168,00	290,00	202,00	967,00	202,00	280,00	202,00	1,086,00

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. **1532** del **08 LUG. 2014**

Atti n. 913/14

DETERMINA

- 1) di autorizzare, ai sensi della normativa in materia vigente, l'esecuzione dello Studio clinico: "Studio multicentrico, randomizzato, controllato, inaperto per confrontare l'efficacia e la sicurezza di infusioni e.v. lente, ripetute di 2 dosi di Doxorubicin Transdrug™ (DT) (20 mg/m² o 30 mg/m²) rispetto alla migliore terapia standard (BSC) in pazienti affetti da carcinoma epatocellulare (CEC) avanzato dopo l'insuccesso o l'intolleranza al sorafenib. Studio ReLive SPERIMENTAZIONE CLINICA PROFIT-CODICE BA2011/03/04 EUDRACT N.2011-002843-92 DELLA SOCIETA' BioALLIANCE Pharma - Presso U.O.C GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA
- 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 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
Dr. Osvaldo Basilio

DIRETTORE SANITARIO
DR.ssa Anna Pavan

REGISTRATA NELL'ELENCO DELLE DETERMINAZIONI
IN DATA **08 LUG. 2014** AL N° **1532**

Responsabile del procedimento: Prof. Pier Mannuccio Mannucci

Pratica Trattata da : Dott.ssa Federica Massacesi

IRCCS di natura pubblica