



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 1

DETERMINAZIONE N. 248

del 02 FEB. 2015

Atti n. 1352/2014

STUDIO CLINICO PROFIT-CODICE GS-US-283-1059 EUDRACT N.2014-001400-22 dal titolo: "Studio multicentrico di Fase 2, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare la sicurezza e l'efficacia di GS-9620 per il trattamento di soggetti in soppressione virale affetti da epatite B cronica" DELLA SOCIETA' Gilead Sciences Inc -CRO delegata PRA Italy S.r.l. Presso U.O.C GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA

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, e successive 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 datata 5 Giugno 2014 corredata dalla relativa documentazione, con la quale la Società PRA Italy S.r.l.hiede di poter effettuare presso l'U.O.C GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA diretta dal Prof.Massimo Colombo, una sperimentazione clinica dal titolo: "Studio multicentrico di Fase 2, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare la sicurezza e l'efficacia di GS-9620 per il trattamento di soggetti in soppressione virale affetti da epatite B cronica"CODICE GS-US-283-1059 EUDRACT N.2014-001400-22" sotto la responsabilità scientifica del Prof. Massimo Colombo. In Atti 1352/2014

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 ACE European Group Limited una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. ITCANP97067 approvata dal Comitato etico, avente come massimali Euro 1.000.000,00 per persona e Euro 5.000.000,00 per protocollo. In Atti 1352/2014

ATTESO che il Comitato Etico Milano Area B in occasione della Seduta del 16 Settembre 2014 "ha accettato all'unanimità il Parere Unico favorevole allo studio espresso dal Comitato Etico Area Vasta Nord Ovest Sezione Autonomia del Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica (seduta del 26.06.2014) a condizione che nel documento "Informazioni per il soggetto e modulo di consenso informato"Versione 1.0 del 28.04.2014 si tenga tutto il paragrafo "Quali studi su animali sono stati condotti ?

Il Comitato Etico Milano Area B ha espresso il proprio parere dopo valutazione di tutta la documentazione inviata in allegato ed elencata nella "Lettera di Intenti e richiesta di approvazione sperimentazione clinica di

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

DETERMINAZIONE N.

248

del

02 FEB. 2015

Atti n. 1352/2014

Pag. 2

fase 2 con il prodotto GS-9620, per valutare la sicurezza e l'efficacia di GS-9620 per il trattamento di soggetti in soppressione virale affetti da epatite B" (05.06.2014, Dr.ssa Sara Ratti, per il Dr. Ferdinando Viganò, Associate Director, Clinical Operations PRA Italy S.r.l.) nonché nel documento "Ib Lista di controllo dei documenti allegati alla domanda" (Appendice 5 AIFA datata 29.05.2014 e firmata da Alessandra Zanotta).

Il Comitato ha inoltre preso atto del documento "Competent Authority Silent Approval for Clinical Trials" datato 05.09.2014 e firmato dalla Dr.ssa Silvia Lacchini, Sr Regulatory Affairs Manager-IT di Gilead (approvazione di AIFA a partire dal 05.09.2014, essendo trascorsi 60 giorni dalla data di sottomissione dello studio -07.07.2014-).

Al momento della redazione del presente documento, si segnala che in data 16.09.2014, al termine della seduta del Comitato Etico Milano Area B, la Segreteria del Comitato stesso ha ricevuto dalla Dr.ssa Sara Ratti di PRA Italy S.r.l. una comunicazione di AIFA datata 10.09.2014 con obiezioni motivate che al momento precludono l'autorizzazione dello studio." In Atti 1359/2014

ATTESO che con una nota datata 22 Ottobre 2014 il Comitato Etico Milano Area B "scioglie ogni condizione e conferma all'unanimità l'accettazione del Parere Unico favorevole allo studio espresso dal Comitato Etico Area Vasta Nord Ovest Sezione Autonoma del Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica (seduta del 26.06.2014)". In Atti 1352/2014

VISTA, inoltre, la proposta di convenzione, in atti 1352/2014, con la quale all' Art 4-OBBLIGAZIONI

4.1 "Le Parti si impegnano:

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

a fornire all'Ente, tramite la farmacia GS-9620, 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 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 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.

b) Per quello che riguarda i prodotti residuali 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 residuali al termine della Sperimentazione stessa, con spesa a carico del Promotore. La farmacia 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 € 4.133

IRCCS di natura pubblica



248

del 02 FEB. 2015

Pag. 3

DETERMINAZIONE N.

del

Atti n. 1352/2014

per la Corte A, € 4.613 per la Corte B ed € 5.337 per la Corte C.

#### Termini di Pagamento

##### Costi del Comitato Etico (IRB/EC)

Gilead corrisponderà automaticamente al Beneficiario un importo per gli oneri fissi del Comitato Etico Milano Area B in relazione alla Sperimentazione. Gilead rimborserà il Beneficiario per ulteriori costi del Comitato Etico, dietro ricezione di una fattura approvata.

Gilead corrisponderà un importo per i costi del Comitato Etico centrale direttamente al Comitato Etico centrale designato da Gilead per la Sperimentazione e non rimborserà il Beneficiario per i costi del Comitato Etico centrale sostenuti in relazione alla Sperimentazione.

##### Visite della Sperimentazione

Gilead corrisponderà al Beneficiario 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 dal Beneficiario, 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 completata da soggetti validi della Sperimentazione. Per "soggetto valido della Sperimentazione" 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 o 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'Istituto 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.

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N. 248 del 02 FEB. 2015

Atti n. 1352/2014

*Gli importi pagabili al beneficiario saranno trattenuti nel caso in cui le eCRF or 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 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 bilancio e prospetto dei pagamenti. Gilead potrà, a Sua sola discrezione, approvare l'arruolamento aggiuntivo di soggetti della Sperimentazione al di fuori del numero di arruolamento target. Tali approvazioni devono essere tutte presentate per iscritto. 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'Istituto 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 (autorizzazione HIPAA o equivalente locale) 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.*

*I pagamenti per i mancati superamenti dello screening che superano il Numero di arruolamento target o il numero consentito di mancati superamenti dello screening come elencato nella griglia del bilancio 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.*

*La quota di pagamento per i mancati superamenti dello screening è elencata nella tabella di rimborso spese riportata di seguito. Il pagamento per il numero approvato di mancati superamenti dello screening consentiti sarà corrisposto automaticamente, in conformità alla frequenza dei pagamenti elencata di seguito. Il pagamento per ulteriori mancati superamenti dello screening approvati sarà corrisposto dietro presentazione a Gilead di una fattura da parte del Beneficiario. Le fatture relative ai mancati superamenti dello screening devono contenere le iniziali del candidato e la data del mancato superamento dello screening.*

#### *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 riceverà automaticamente un pagamento come elencato nel bilancio. Le ulteriori visite non programmate richiedono l'approvazione preventiva per iscritto da parte di Gilead e saranno pagate secondo le quote indicate nella tabella di rimborso spese riportata di seguito e dietro ricezione di fattura.*

#### *Rimborso spese*

*Gilead pagherà 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'Istituto*

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 5

DETERMINAZIONE N.

248

del

02 FEB. 2015

Atti n. 1352/2014

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.

Visite	Importo
Screening	499
Basale	292
Settimana 0 Giorno 2	227
Settimana 1	247
Settimana 2 Coorte A	247
Settimana 3 Giorno 1	250
Settimana 3 Giorno 2	230
Settimana 4	281
Settimana 6 Coorte A	227
Settimana 6 Coorte B	247
Settimana 7 Giorno 1 Coorti B, C	250
Settimana 7 Giorno 2 Coorti B, C	230
Settimana 8 Giorno 1 Coorti A, B	243
Settimana 8 Giorno 1 Coorte C	263
Settimana 10 Coorte B	227
Settimana 10 Coorte C	247
Settimana 11 Giorno 1 Coorte C	253
Settimana 11 Giorno 2 Coorte C	230
Settimana 12 Giorno 1	276
Settimana 14 Coorte C	224
Settimana 16	224
Settimana 20 Coorte C	224
Settimana 24	276
Settimana 36	224
Settimana 48/Interruzione anticipata	390
Mancato superamento dello screening	324
Tetto per i mancati superamenti dello screening	1.620
Spesa di avviamento	0
Ciclo di pagamento	Fattura
N. del Protocollo	GS-15-283-1059
N. del Centro	1943
Visita non programmata 1	217
Visita non programmata 2	217
Visita non programmata 3	217
Visita non programmata 4	217
<b>Totale per soggetto</b>	<b>Costo totale</b>
Coorte A: dallo screening alla Settimana 48	4.133
Coorte B: dallo screening alla Settimana 48	4.613
Coorte C: dallo screening alla Settimana 48	5.337

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

DETERMINAZIONE N. 248

del  
02 FEB. 2015

Atti n. 1352/2014

Pag. 6

**Tabella rimborsi  
spese**

GS-US-283-1059

Istituto:  
Fondazione IRCCS  
Ca' Granda  
Ospedale  
Maggiore  
Policlinico  
Nome  
sperimentatore:  
Prof. Massimo  
Colombo  
N. centro: 1043  
Valuta: EUR

Spese rimborsabili	Costo unitario	Termini	Termini di pagamento
TAC addome	500	come richiesto	al momento della fatturazione
Sottostudio PK	164	per soggetto	al momento della fatturazione

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 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 della Sperimentazione 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." In Atti 1352/2014

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

DETERMINAZIONE N.

248

del

02 FEB. 2015

Atti n. 1352/2014

Pag. 7

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-CODICE GS-US-283-1059 EUDRACT N.2014-001400-22 dal titolo: "Studio multicentrico di Fase 2, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, per valutare la sicurezza e l'efficacia di GS-9620 per il trattamento di soggetti in soppressione virale affetti da epatite B cronica" DELLA SOCIETA' Gilead Sciences Inc -CRO delegata PRA Italy S.r.l. 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 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 ai 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 Basilico

DIRETTORE SANITARIO  
DR.ssa Anna Royan

REGISTRATO NEL LIBRO DELLE DETERMINAZIONI  
IN DATA 02 FEB. 2015 N. 248/1

Responsabile del procedimento: Prof. Pier Mannuccio Mannucci

Pratica Trattata da : Dott.ssa Federica Massacesi

IRCCS di natura pubblica