



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 1

DETERMINAZIONE N.

349

del

17 FEB. 2015

Atti n. 1629/2014

STUDIO CLINICO PROFIT CODICE 2819-MA-1002 EUDRACT N. 2013-004619031 DELLA SOCIETA' Astellas Pharma Europe Ltd dal titolo: "Studio randomizzato, controllato, in aperto, a gruppi paralleli, di Fase IIIb/IV per confrontare l'efficacia della terapia con vancomicina rispetto alla terapia protratta con fidaxomicina nell'ottenere la guarigione clinica duratura dell'infezione da Clostridium difficile in una popolazione di soggetti anziani", presso U.O.C. MEDICINA INTERNA

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;

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 8 Settembre 2014, corredata dalla relativa documentazione, con la quale la Società Astellas Pharma Europe Ltd chiede di poter effettuare presso l' U.O.C. MEDICINA INTERNA, diretta dall a Prof.ssa Domenica Cappellini, una sperimentazione clinica dal titolo: "Studio randomizzato, controllato, in aperto, a gruppi paralleli, di Fase IIIb/IV per confrontare l'efficacia della terapia con vancomicina rispetto alla terapia protratta con fidaxomicina nell'ottenere la guarigione clinica duratura dell'infezione da Clostridium difficile in una popolazione di soggetti anziani", CODICE 2819-MA-1002 EUDRACT N. 2013-004619031 sotto la responsabilità scientifica della Prof.ssa Domenica Cappellini. In Atti 1629/2014

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. BCANP97138 approvata dal Comitato etico che prevede un risarcimento massimo di 5.000.000,00 per protocollo con il sotto limite di 1.000.000,00 per paziente. In Atti 1629/2014

ATTESO che il Comitato Etico Milano Area B, in occasione della Seduta del 11.11.2014 "ha accettato all'unanimità il Parere Unico favorevole allo studio espresso dal Comitato Etico Area Vasta Nord Ovest Sezione Autonoma del Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica nella seduta del 11.09.2014, subordinando tale accettazione ad una modifica nel Foglio Informativo per il soggetto e Modulo di consenso [2819-MA-1002_PIL/ICF Version 1:6th June 14_Italy_Italian_v2.0_09 September 2014]....". In ATTI 1629/2014

IRCCS di natura pubblica

dfi



DETERMINAZIONE N. 49

del 17 FEB. 2015

Atti n. 1629/2014

ATTESO che con nota del 27 Ottobre 2014 il Comitato Etico Milano Area B "scioglie ogni riserva e accetta all'unanimità il Parere Unico favorevole allo studio espresso dal Comitato Etico Area Vasto Nord - Quest Sezione Autonoma del Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica nella seduta del 11.09.2014." In Atti 1629/2014

VISTA, inoltre, la proposta di convenzione, in atti 1629/2014, con la quale all' Art 4 OBBLIGAZIONI

4.1 "Astellas 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 della Sperimentazione (fidaxomicina compresse orali da 200mg e vancomicina capsule orali da 125mg), 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, fatto 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 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.

Per quello che riguarda i prodotti residui o scaduti, l'Ente utilizzerà i prodotti sperimentali forniti da Astellas 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 di Astellas. La farmacia dell'Ente assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure, così come indicato preventivamente da Astellas nel protocollo o in apposito documento allegato, parte integrante della presente Convenzione.

Per l'esecuzione della Sperimentazione Astellas 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: kit di laboratorio per la raccolta dei campioni biologici per i due sottostudi opzionali).

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 da Astellas, all'Ente verranno corrisposti gli importi indicati nell'Allegato A, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il corrispettivo totale a paziente completato e valutabile sarà di € 3.350,00 + IVA in accordo con le visite/procedure completate riportante nella Tabella 1 contenuta nell'Allegato A.

Nel caso di pazienti che usciranno prematuramente dallo studio, il compenso verrà calcolato in base al numero di visite effettuate dal paziente, secondo la Tabella 1 contenuta nell'Allegato A..

Nel protocollo non sono previsti esami aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica. Tutte le spese relative al trasporto dei campioni biologici presso i laboratori centralizzati saranno a totale carico di Astellas.

Il Compenso per paziente include il tempo impiegato per la compilazione delle CRF. L'Ente e/o lo

IRCCS di natura pubblica

fl



DETERMINAZIONE N.

3497

del 17 FEB. 2015

Albi n. 1629/2014

Pag. 3

Sperimentatore Principale renderanno disponibili entro cinque (5) giorni lavorativi dalla visita di ciascun soggetto le CRF per essere sottoposte a monitoraggio e perché Astellas o un suo incaricato ne possa verificare la validità; a seguito del controllo, potrà essere predisposto il pagamento per tale visita.

Astellas 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 ad Astellas (ferma restando l'anonimato del paziente).

Non vi sarà compenso, ad eccezione degli oneri fissi del Comitato Etica/Segreteria, per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del protocollo.

Allegato A

CONDIZIONI DI PAGAMENTO

Definizioni. Le seguenti definizioni e rispettive descrizioni sono da intendersi in aggiunta a quelle già specificate nella Convenzione:

Per "CRF Validamente Compilata" si intende una scheda raccolta dati ("CRF"), sia in formato cartaceo che elettronico, per un "Paziente Valutabile" (vedi la definizione che segue) che sia stata compilata secondo quanto disposto dal Protocollo, con registrazioni complete, accurate e prive di discrepanze.

Per "Paziente Valutabile" si intende un paziente che partecipa allo studio secondo il Protocollo nel rispetto dei seguenti requisiti: (i) paziente che ha soddisfatto i criteri applicabili di inclusione e/o esclusione stabiliti dal Protocollo; (ii) paziente che ha firmato il consenso informato/autorizzazione; e (iii) paziente che ha ricevuto almeno una dose del Farmaco Sperimentale.

"Screen Failure" Con questa definizione si intende un paziente che è stato sottoposto allo screening per lo studio ma che non soddisfa i criteri di inclusione ed esclusione, non ha ricevuto il Farmaco Sperimentale, e che ha deciso, quale ne sia il motivo, di non partecipare allo studio e/o che non risulta eleggibile a partecipare allo studio in base alle procedure a cui è stato sottoposto. È permesso il re-screening solo nei casi in cui il test CDI iniziale sia negativo, ma un test successivo confermi la positività per la presenza nelle feci delle tossine A o B di C. difficile. Ai pazienti re-screenati dovrà essere assegnato un nuovo numero del paziente e il pagamento seguirà lo stesso schema previsto in Tabella 1.

Arruolamento. Si tratta di uno studio internazionale con arruolamento di tipo competitivo. L'impegno di arruolamento specifico dell'Ente e/o Sperimentatore dipende sia dalla velocità di arruolamento che dal numero di soggetti arruolati presso gli altri centri partecipanti. Astellas oppure soggetti terzi da questi incaricati provvederanno a comunicare all'Ente e/o Sperimentatore la data di conclusione dell'arruolamento, specificando che a partire da quella data non dovranno essere arruolati altri pazienti.

Compenso per Paziente. Il corrispettivo massimo per ciascun partecipante a questo studio è di €3350,00 per ciascun Paziente Valutabile ("Compenso per Paziente"). Il Compenso per Paziente sarà pagato a scadenze prefissate in base al numero delle visite e/o procedure richieste dal Protocollo ed effettivamente eseguite per ciascun Paziente Valutabile, in base agli importi riportati nella Tabella 1 che segue:

IRCCS di natura pubblica

dei



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

DETERMINAZIONE N. 349

del 17 FEB 2015

Att. n. 1629/2014

Visite/Procedure Eseguite:	Corrispettivo per lo studio principale:	Corrispettivo per il sottostudio di Farmacocinetica:	Corrispettivo per il sottostudio di analisi delle feci:
Visita di Screening (V1)	800		50
Visita per il Sottostudio/i Sottostudi		100	100
Visita TOC (V2)	450	50	50
Visita TOC (V3)	450	50	50
Visita 4	200		100
Visita 5	200		100
Visita 6	400		
Visita Non programmata	150		50

Oneri del CE. Astellas corrisponderà all'Ente il rimborso degli oneri relativi alla sottomissione al CE per lo studio. L'Ente emetterà fattura ad Astellas e fornirà alla stessa ogni necessario giustificativo relativo agli oneri di sottomissione al Comitato Etico ("Oneri del CE").

Compensi Variabili per Paziente. Astellas corrisponderà all'Ente il rimborso dei costi ragionevoli e documentati relativi al paziente che non siano compresi nel compenso per Paziente e che vengono sostenuti per lo studio ("Compensi Variabili per Paziente").

Compenso per Screen Failure. Astellas corrisponderà € 150 per il paziente che, dopo aver firmato il Modulo di Consenso informato, sia risultato negativo al test CDI e abbia eseguito gli esami di laboratorio previsti alla Visita di Screening (V1), ma non abbia completato le altre procedure previste nella stessa visita, fino ad un massimo di quattro (4) pazienti.

Compenso per Visite Non Programmate. Astellas corrisponderà un importo massimo di € 200, a seconda della partecipazione al sottostudio ai sottostudi, per ciascuna visita per eventuali visite e/o procedure non programmate relative allo studio secondo il Protocollo ("Compenso per Visite Non Programmate"). L'Ente fornirà ad Astellas i necessari giustificativi relativi ai Compensi per Visite Non Programmate.

Pagamenti. I pagamenti saranno corrisposti secondo il seguente programma:

Gli importi da corrispondere saranno calcolati alla fine di ogni semestre a partire dalla Data in cui entra in vigore la presente Convenzione. L'Ente provvederà tempestivamente a fornire qualsiasi documentazione aggiuntiva richiesta da Astellas al fine di verificare i pagamenti dovuti ai sensi di quanto stabilito dal presente allegato.

I pagamenti dovuti relativamente ai Compensi per Paziente si baseranno sull'espletamento delle prestazioni stabilite nella Sezione 3 del presente Allegato e saranno corrisposti a seguito della verifica da parte di Astellas di tali prestazioni.

I pagamenti dovuti per gli Oneri del CE si baseranno sull'espletamento delle prestazioni stabilite nella Sezione 4 del presente Allegato e saranno corrisposti dietro ricevimento e accettazione da parte di Astellas di tutti i giustificativi richiesti per il pagamento.

I pagamenti dovuti per i Compensi Variabili per Paziente si baseranno sull'espletamento delle prestazioni

IRCCS di natura pubblica

fl



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 5

DETERMINAZIONE N.

349

del

17 FEB. 2015

Atti n. 1629/2014

stabilite nella Sezione 5 del presente Allegato e saranno corrisposti dietro ricevimento e accettazione da parte di Astellas di tutti i giustificativi per il pagamento.". In Atti 1629/2014

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 PROFIT CODICE 2819-MA-1002 EUDRACT N. 2013-004619031 DELLA SOCIETA' Astellas Pharma Europe Ltd dal titolo: "Studio randomizzato, controllato, in aperto, a gruppi paralleli, di Fase III/IV per confrontare l'efficacia della terapia con vancomicina rispetto alla terapia protratta con fidaxomicina nell'ottenere la guarigione clinica duratura dell'infezione da Clostridium difficile in una popolazione di soggetti anziani", presso U.O.C. MEDICINA INTERNA

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.ssa Francesca Fancelli

DIRETTORE SANITARIO
Dr.ssa Anna Pavan

REGISTRATA INQUILINANDO COLLE UFFERANAZIONI
17 FEB. 2015 N. 349

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

IRCCS di natura pubblica