



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 1

DETERMINAZIONE N. 556

del 18 MAR. 2015

Atti n. 1665/2014

STUDIO PROFIT CODICE PCYC-1130-CA EUDRACT N.2014-002069-31 dal Titolo "A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Subjects with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma" DELLA SOCIETA' Pharmacyclics, Incorporated CRO Incaricata Quintiles S.p.A. Presso l' U.O.C ENDOCRINOLOGIA

IL DIRETTORE GENERALE,

VISTO il D. lgs. del 24.06.2003, 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 08 Ottobre 2014, corredata dalla relativa documentazione, con la quale la Società Quintiles S.p.A chiede di poter effettuare presso l'U.O.C, ENDOCRINOLOGIA diretta dal Prof Agostino Cortelezzi, una sperimentazione clinica dal titolo: "A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Subjects with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma" CODICE PCYC-1130-CA EUDRACT N.2014-002069-31 sotto la Responsabilità Scientifica del Prof. Agostino Cortelezzi. In Atti 1665/2014

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 Allianz Global Corporate & Specialty SE una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. 30288230 approvata dal Comitato etico che fornisce un compenso per-persona, per danni fino a un massimo di Euro 1.500.000,00 (un milione e cinquecento/00), con un limite massimo per il protocollo in questione, di Euro 5.000.000,00..In Atti 1665/2014

ATTESO che il Comitato Etico Milano Area B nella seduta del 25.11.2014 *"ha accettato all'unanimità il Parere Unico favorevole allo studio espresso dal Comitato Etico Milano Area C nella seduta del 24.10.2014, subordinando tale accettazione alle seguenti modifiche/integrazioni..."*. In Atti 1665/2014

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N.

556

del

19 MAR. 2015

Atti n. 1665/2014

ATTESO che con una nota datata 09 Dicembre 2014 il Comitato Etico Milano Area B "scioglie ogni riserva e conferma all'unanimità l'accettazione del Parere Unico favorevole allo studio espresso dal Comitato Etico Milano Area C nella seduta del 24.10.2014". In Atti 1665/2014

VISTA, inoltre, la proposta di convenzione, in atti 1665/2014, 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, alla Fondazione tramite la farmacia i prodotti oggetto dello studio: PCI 32675 (Ibrutinib), GA101 (obinotuzumab) e Chlorambucil, 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 della Fondazione 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.

c) Per quello che riguarda i prodotti residuali o scaduti:

C1) La Fondazione 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 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 (quale : materiale pazienti, CRF, etc.)

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 sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa).

CRO corrisponderà la cifra di Euro 10.635,00 (diecimilaseicentotrentacinque/00) più IVA per ogni paziente completato e arruolato nel braccio A di trattamento.

Per i casi non completati, i pagamenti saranno effettuati a seconda delle visite effettivamente condotte e secondo il seguente schema:

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 3

DETERMINAZIONE N.

5567

del 18 MAR. 2015

Atti n. 1665/2014

		BRACCIO A		
		VISITE	Totale per visita	Somma totale per visita
Fase di Screening	Visita di Sceening		€ 474	€ 474
Fase trattamento di	Ciclo 1	G1 (Basale)	€ 491	€ 491
		G2	€ 210	€ 210
		G8	€ 313	€ 313
		G15	€ 319	€ 319
	Cicli dal 2 al 6 Ogni ciclo	G1	€ 415	€ 2.076
		G15	€ 126	€ 632
	Cicli dal 7 al 13 Ogni ciclo dispari		€ 334	€ 1.336
		G1		
	Cicli dal 17 al 33 Ogni 4 cicli		€ 334	€ 1.670
		G1		
Cicli dal 39 alla progression della malattia Ogni 6 cicli		€ 334	€ 1670	
	G1			
Cicli dal 39 alla progression della malattia Ogni 6 cicli		G1	€ 334	€ 1670
Sospetta progression della Malattia			€280	€ 280
Fine del trattamento			€ 292	€292
FU successive alla progressione della malattia			€73	€ 870
TOTALE				€ 10.635

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 4

DETERMINAZIONE N.

556

del 18 MAR. 2015

Atti n. 1665/2014

Nel caso in cui il paziente dovesse effettuare più delle 5 visite previste per i cicli dal 39 alla progressione della malattia, le visite successive saranno pagate ognuna Euro € 334.

Nel caso in cui il paziente dovesse effettuare più delle 5 FU successivi alla progressione della malattia previsti, le visite successive saranno pagate ognuna Euro € 73.

CRO corrisponderà la cifra di Euro 10.408,00 (diecimilaquattrocentootto/00) più IVA per ogni paziente completato e arruolato nel braccio B di trattamento.

Per i casi non completati, i pagamenti saranno effettuati a seconda delle visite effettivamente condotte e secondo il seguente schema:

		BRACCIO B		
		VISITE	Totale per visita	Somma totale per visita
Fase di Screening	Visita di Sceening		€474	€ 474
Fase di trattamento	Ciclo 1	G1 (Basale)	€ 491	€ 491
		G2	€ 210	€ 210
		G8	€ 313	€ 313
		G15	€ 259	€ 259
	Cicli dal 2 al 6 Ogni ciclo	G1	€ 415	€ 2.076
		G15	€145	€ 725
	Cicli dal 7 al 13 Ogni ciclo dispari		€ 316	€ 1.262
		G1		
	Cicli dal 17 al 33 Ogni 4 cicli		€316	€ 1.578
		G1		
Fase di Follow Up	Cicli dal 39 alla progression della malattia Ogni 6 cicli		€316	€ 1.578
		G1		
	Sospetta progression della Malattia		€ 280	€ 280
	Fine del trattamento		€ 292	€ 292
	FU successive alla progressione della malattia		€ 73	€ 870
TOTALE				€ 10.408

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 5

DETERMINAZIONE N.

556

del 18 MAR. 2015

Atti n. 1665/2014

Nel caso in cui il paziente dovesse effettuare più delle 5 visite previste per i cicli dal 39 alla progressione della malattia, le visite successive saranno pagate ognuna Euro € 316.

Nel caso in cui il paziente dovesse effettuare più dei 5 FU successivi alla progressione della malattia previsti, le visite successive saranno pagate ognuna Euro € 73.

Pazienti trattati con Obinutuzumab che sono passati alla successiva linea di terapia con ibrutinib

	Totale per visita	Somma totale per visita
Valutazioni per la successiva linea di terapia con ibrutinib	€ 203	€ 203
Ogni 4 settimane per 24 settimane	€ 210	€ 1.260
Ogni 12 settimane fino a progression della malattia.	€ 230	€ 1.837
Visita di fine trattamento	€ 148	€ 148
Follow-Up (ogni 12 settimane)	€ 79	€ 316
<b>TOTALE</b>		<b>€ 3.764</b>

Nel caso in cui il paziente dovesse effettuare più delle 8 visite previste effettuate ogni 12 settimane fino a progression della malattia, le visite successive saranno pagate ognuna Euro € 230.

Nel caso in cui il paziente dovesse effettuare più dei 4 FU previsti, le visite successive saranno pagate ognuna Euro € 79.

Per il rimborso delle procedure non incluse nel budget, L'Istituto dovrà ricevere un'approvazione scritta prima di poterle eseguire. CRO rimborserà le seguenti procedure non incluse nel Budget allegato in accordo al seguente prospetto:

Braccio A

Procedure per soggetto	Budget €
Test di gravidanza (sul siero allo screening, sulle urine al ciclo 1 giorno 1)	€ 12
Raccolta dei campioni per la farmacocinetica solo per il BRACCIOA: Ciclo 2, Giorno 1: pre-dose (30-60 minuti prima della dose)	€ 20
TAC/RMI (4 regioni: collo, torace, addome e pelvi)	€ 534
Biopsia/aspirato del midollo osseo: risposta di remissione completa (complete remission response - CR) o valutazione della citopenia.	€ 104
Elettrocardiogramma- da eseguire a discrezione dello sperimentatore, in particolare in soggetti con sintomi di aritmia o nuova insorgenza di dispnea - a discrezione dello sperimentatore	€ 13

Braccio B

Procedure per Subject	Budget €
-----------------------	----------

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 6

DETERMINAZIONE N. **556**

del **18 MAR 2015**

Atti n. 1665/2014

Test di gravidanza (sul siero allo screening, sulle urine al ciclo 1 giorno 1)	€ 12
TAC/RMI (4 regioni: collo, torace, addome e pelvi)	€ 534
Biopsia/aspirato del midollo osseo: risposta di remissione completa (complete remission response - CR) o valutazione della citopenia.	€ 104
Elettrocardiogramma- da eseguire a discrezione dello sperimentatore, in particolare in soggetti con sintomi di aritmia o nuova insorgenza di dispnea - a discrezione dello sperimentatore	€ 13

*Pazienti trattati con Obinutuzumab che sono passati alla successiva linea di terapia con ibrutinib*

<i>Procedure per Subject</i>	<i>Budget €</i>
Biomarcatori predittivi: alla settimana 12 Giorno 1 e alla progression della malattia	€ 20
TAC/RMI (4 regioni: collo, torace, addome e pelvi)	€ 534

Verrà rimborsato uno (1) Screening failure ogni cinque (5) soggetti randomizzati. Il rimborso per i fallimenti allo screening sarà effettuato nell'importo indicato alla visita di screening (Arm A: Euro 474, 00; Arm B Euro 474,00) del budget sopra riportato.

**NON SARANNO PRESE IN CONSIDERAZIONE ULTERIORI RICHIESTE DI RIMBORSO**

Gli importi sono tutti esclusi da IVA.

Tutti i pagamenti per il presente Studio in conformità al budget allegato saranno effettuati da CRO mediante bonifico bancario.

Tutti gli esami di laboratorio aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato etico, verranno effettuati centralmente. I costi correlati ai Laboratori Centrali saranno pagati dallo Sponsor.

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.

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 come da tariffario della Fondazione siano stati tempestivamente comunicati,

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA  
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 7

DETERMINAZIONE N. 556

del 18 MAR 2015

Atti n. 1665/2014

*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."*

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 PROFIT CODICE PCYC-1130-CA EUDRACT N.2014-002069-31 dal Titolo "A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Subjects with Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma" DELLA SOCIETA' Pharmacyclics, Incorporated CRO Incaricata Quintiles S.p.A. Presso l' U.O.C ENDOCRINOLOGIA

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 Maechi

IL DIRETTORE SCIENTIFICO  
Prof. Pier Mannuccio Mannucci

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO  
Dr.ssa. Francesca Fancelli

DIRETTORE SANITARIO  
Dott.ssa Anna Pavan

REGISTRATA NELL'ELENCO DELLE DETERMINAZIONI

IN DATA 18 MAR 2015. Responsabile del procedimento: Prof. Pier Mannuccio Mannucci

Pratica Trattata da : Dr.ssa Federica Massaccesi

IRCCS di natura pubblica