



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 1

DETERMINAZIONE N. **1636** del **14 LUG. 2015** Atti n. 754/2015

STUDIO CLINICO PROFIT dal titolo: *"Studio clinico di fase 2 randomizzato in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza del regime terapeutico combinato di MK-5172 e MK-3682 con MK-8742 o MK-8408 in soggetti affetti da epatite cronica C genotipo 1, 2 e 4"* Protocollo MK3682-011. EudraCT Number: 2014-003304-73 Promotore: Merck Sharp & Dohme Corp, Richiedente locale in nome proprio e per conto del Promotore: Azienda MSD Italia S.r.l. - CRO MSD Italia S.r.l.: Farmastudio-Fast 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, la Determinazione n.1857 del 05/09/2013 e successive, la determinazione n. 1085 del 21/05/2015 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 02 Febbraio 2015 corredata dalla relativa documentazione, con la quale la Società Farmastudio-Fast S.r.l. chiede di poter effettuare presso l'U.O.C, GASTROENTEROLOGIA ED EPATOLOGIA diretta dal Prof. Massimo Colombo, una sperimentazione clinica dal titolo: *"Studio clinico di fase 2 randomizzato in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza del regime terapeutico combinato di MK-5172 e MK-3682 con MK-8742 o MK-8408 in soggetti affetti da epatite cronica C genotipo 1, 2 e 4"* Protocollo MK3682-011. EudraCT Number: 2014-003304-73 sotto la responsabilità scientifica del Prof. Massimo Colombo. In Atti 754/2015

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 Ltd una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. ITCANP97217 approvata dal Comitato etico.Massimale per Protocollo: 5.000.000,00 Euro. Massimale per Persona: 1.000.000,00 Euro. In Atti 754/2015

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N. **1636** del **14 LUG. 2015**

Atti n. 754/2015

ATTESO che il Comitato Etico Milano Area B nella seduta del 10.03.2015 *"ha accettato all'unanimità il Parere Unico favorevole allo studio espresso dal Comitato Etico Palermo 1 (seduta del 11.02.2015)."* In ATTI 754/2015

VISTA, inoltre la proposta di convenzione in atti 754/2015, 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 MK-3682, MK-5172, MK-8742 o MK-8408 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 IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico" 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.

c) 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.

d) A dare in comodato d'uso gratuito all'Ente che a tale titolo riceve ed accetta, ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e s.m.i. del c.c., ai fini esclusivi della Sperimentazione, e per tutto il tempo necessario all'effettuazione della stessa, le seguenti apparecchiature (conformi alla vigente normativa) : sotto elencate unitamente al pertinente materiale d'uso pure sotto specificato:

N.5 TrialMax Diario elettronico per registrazione della compliance al trattamento

Modello: Blu Life Play L100i

Valore: corrispettivo in euro di 250 USD

Verranno forniti un numero minimo di 5 diari elettronici. In considerazione dell'arruolamento competitivo dello studio tale numero potrà essere suscettibile di maggiorazione in relazione all'effettiva potenzialità di arruolamento del centro.

N. 1 Area-Imaging Scanner per scansione codici a barre kit diagnostici

Modello: Honeywell Xenon 1900

Valore: corrispettivo in euro di 213,00 USD

N. 1 Elettrocardiografo

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N. **1636** del **14 LUG. 2015**

Alti n. 754/2015

Modello: Mortara Eli 150 Rx

Valore: corrispettivo in euro di 1800 USD

Il promotore dichiara di fornire apparecchiature conformi alle normative vigenti ed in particolare al d.lgs 46/97 e s.m.i. In deroga agli articoli 1803 e s.m.i. del codice civile, il Promotore si impegna a garantire l'assistenza manutentiva ordinaria e straordinaria delle apparecchiature elettromedicali fornite.

L'Ente si assume l'onere di provvedere alla custodia delle apparecchiature sopra elencate e del relativo materiale d'uso.

Il Promotore si assume ogni responsabilità per quanto concerne eventuali danni derivanti dall'utilizzo dell'apparecchiatura per le finalità descritte in premessa e secondo il manuale d'uso del produttore della stessa.

L'Ente si assume la responsabilità per ogni eventuale danno che potrebbe derivare a persone, animali o cose di sua proprietà o di terzi in relazione all'uso dell'apparecchiatura al di fuori delle finalità descritte in premessa o in difformità da quanto prescritto dal manuale d'uso del produttore, impegnandosi a tenere sollevato ed indenne il Promotore.

L'Ente si impegna altresì ad effettuare regolare denuncia all'autorità competente, in caso di furto, danno o smarrimento delle apparecchiature, e, in ogni caso, ad avvisare immediatamente il Promotore. Il promotore si impegna a tenere indenne l'Ente in caso di furto o incidente connesso all'uso delle apparecchiature.

Al termine delle attività richiedenti l'utilizzo delle Apparecchiature o, comunque, al termine della Sperimentazione, il Promotore si farà carico di ritirare le apparecchiature sopra menzionate.

Nel caso di protocollo "ad accesso allargato" inserire, ove previsti, gli accordi specifici riguardanti la fornitura del farmaco ai pazienti in trattamento sino alla disponibilità sul mercato.

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, all'Ente verranno corrisposti gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa).

Parte A e B:

il corrispettivo per paziente completato viene suddiviso nel seguente modo:

Visita	Rimborso Visita
Visita 1/ Screening*	594,35 € +IVA
Visita 2/Giorno 1	506,93 € +IVA
Visita 4/Giorno 3	203,50 € +IVA
Visita 6/Giorno 7	367,70 € +IVA
Visita 7/Settimana 2	367,70 € +IVA
Visita 8/Settimana 3	322,88 € +IVA
Visita 9/Settimana 4	374,32 € +IVA
Visita 10/Settimana 6	329,50 € +IVA
Visita 11/Settimana 8	374,32 € +IVA
Visita 12/Follow up Settima 2	212,32 € +IVA
Visita 13/Follow up Settima 4	212,32 € +IVA
Visita 14/Follow up Settima 8	206,44 € +IVA
Visita 15/Follow up Settima 12	206,44 € +IVA
Visita 18/Follow up Settima 24	243,91 € +IVA
Visita 20/Early Discontinuation	487,09 € +IVA
TOTALE	5009,72 € +IVA

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 4

DETERMINAZIONE N.

1 6 3 6

del

14 LUG. 2015

Atti n. 754/2015

Il corrispettivo per paziente ri-trattato viene suddiviso nel seguente modo:

Visita	Rimborso Visita
Visita 21/ Screening*	525,31 € +IVA
Visita 22/Giorno 1	506,94 € +IVA
Visita 23/ Giorno 3	266,33 € +IVA
Visita 24/Giorno 7	322,90 € +IVA
Visita 25/Settimana 2	367,72 € +IVA
Visita 26/ Settimana 4	374,33 € +IVA
Visita 27/Settimana 6	322,90 € +IVA
Visita 28/ Settimana 8	374,33 € +IVA
Visita 29/Settimana 10	322,90 € +IVA
Visita 30/Settimana 12	374,33 € +IVA
Visita 31/Follow up Settimana 4	212,33 € +IVA
Visita 32/ Follow up Settimana 12	206,45 € +IVA
Visita 33/ Follow up Settimana 24	199,84 € +IVA
Visita 34 /Early Discontinuation (EDV)	487,11 € +IVA
TOTALE	4863,72 € +IVA

*Si precisa che verrà effettuato il pagamento di n.2 pazienti Screen Failure ogni 3 pazienti randomizzati, per un importo pari a 394,00 € +IVA/paziente.

Verranno inoltre rimborsate le seguenti visite aggiuntive:

Unscheduled visit (diverse da VFCV e EDV) 192,00€ +IVA, fino ad un massimo di 15 visite;

Visita 19 (Parte A e B)/34 (Parte C)- Unscheduled HCV/HIV Viral Failure Confirm Visit 192,00 € +IVA, fino ad un massimo di 5 visite. Verranno inoltre rimborsate le seguenti procedure:

- Esame obiettivo focalizzato (se clinicamente indicato alle visite settimana 2, 3, 4, 6, Early Discontinuation)

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N. **1636** del **14 LUG. 2015** Att. n. 754/2015

- 64,00 € +IVA fino ad un massimo di 30;
- Biopsia epatica più eventuali spese correlate, se necessaria durante lo screening in accordo al protocollo
- 914,00€ +IVA /paziente fino ad un massimo di 5;
- Fibroscan inclusa refertazione, se necessaria durante lo screening in accordo al protocollo
- 195,00€ +IVA /paziente fino ad un massimo di 5;
- Fibrosure, se necessaria durante lo screening in accordo al protocollo
- 114,00€ +IVA /paziente fino ad un massimo di 5;
- Ecografia epatica inclusa refertazione, se necessaria durante lo screening in accordo al protocollo
- 190,00€ +IVA /paziente fino ad un massimo di 5;
- prelievo campioni di PK alla Settimana 4, 0,5 e 2 ore post-dose 18,00€ +IVA fino ad un massimo di 10;
- ECG effettuato alla Visita 10 (Settimana 6) per pazienti della Parte B nel Braccio di 6 settimane di trattamento
- 45,00€ +IVA /paziente fino ad un massimo di 5;
- Gonadotropina Corionica (hCG) su siero per test di gravidanza quantitativo
- 20,00€ +IVA /paziente fino ad un massimo di 5.



DETERMINAZIONE N.

1 6 3 6

del

14 LUG. 2015

Albi n. 754/2015

Verranno inoltre elargiti i seguenti importi:

- € 200,00+ IVA totali per l'attività di validazione del centro;
- € 200,00+ IVA totali per l'attività di pre-screening;
- € 550,00+ IVA per i corsi che il centro dovrà eseguire per l'esecuzione della sperimentazione clinica.
- L'Ente avrà l'obbligo di emettere idonea fattura intestata alla SOCIETA', attestante le attività svolte nei confronti di ciascun paziente arruolato e trattato, in conformità allo schema delle visite effettuate.

Ciascuno dei pagamenti sopra indicati è da considerarsi correlato all'avanzamento della corrispondente fase della SPERIMENTAZIONE e le parti concordano che essi costituiscono congruo corrispettivo delle prestazioni svolte ai sensi del presente accordo. I pagamenti della SOCIETA' per i servizi svolti dall'Ente (i) rappresentano il corretto valore di mercato di detti servizi, (ii) sono stati negoziati a condizioni commerciali normali e (iii) non sono stati definiti sulla base di volume o valore di prescrizioni, riferimenti od altre attività economiche che si generino fra le parti. A fronte delle attività svolte o delle spese sostenute, al cui pagamento la SOCIETA' sia tenuta, né l'Ente né lo Sperimentatore Principale chiederanno altri rimborsi o corrispettivi ad altri soggetti.

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.

Il Promotore 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 (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."

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 7

DETERMINAZIONE N. **1636** del **14 LUG. 2015** Atti n. 754/2015

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 dal titolo: *"Studio clinico di fase 2 randomizzato in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza del regime terapeutico combinato di MK-5172 e MK-3682 con MK-8742 o MK-8408 in soggetti affetti da epatite cronica C genotipo 1, 2 e 4"* Protocollo MK3682-011. Eudract Number: 2014-003304-73 Promotore: Merck Sharp & Dohme Corp, Richiedente locale in nome proprio e per conto del Promotore: Azienda MSD Italia S.r.l. - CRO MSD Italia S.r.l.: Farmastudio-Fast 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 con la Determinazione n.1085 del 21/05/2015 e precisamente:

- 30% alla Fondazione, salva refusione di costi aggiuntivi
- 70% 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 NELL'ELENCO DELLE DETERMINAZIONI
IN DATA **14 LUG. 2015** AL N. **1636**

Responsabile del procedimento: Prof. Pier Mannuccio Mannucci

Pratica Trattata da : Dott.ssa Federica Massaccesi

IRCCS di natura pubblica