



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE-n. 583 del 21 NOV. 2024

OGGETTO: Emendamento all'accordo stipulato tra Theravance Biopharma Ireland Limited e l'ASST Gaetano Pini-CTO, relativa allo studio "A Phase 3, Multi-center, Randomized Withdrawal and Long-Term Extension Study of Apreloxetine for the Treatment of Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension in Participants with Multiple System Atrophy" - Codice Protocollo CYPRESS STUDY

DELIBERAZIONE ADOTTATA DAL DIRETTORE GENERALE DOTT.SSA PAOLA LATTUADA

**SU PROPOSTA DEL
PRESIDENTE DEL COMITATO TECNICO SCIENTIFICO**

accertata la competenza procedurale, sottopone in data 21 NOV. 2024 l'allegata proposta di deliberazione sull'argomento all'oggetto specificato, il cui onere rientra nel budget assegnato.

Il Responsabile del Procedimento
Il Presidente del Comitato Tecnico Scientifico
Prof. Pietro Simone Randelli

ASST CENTR. ORT. E TRAUM. GAETANO PINI-CTO
P. SIMONE RANDELLI
PRESIDENTE COMITATO TECNICO SCIENTIFICO
C.F. 01459350150

ATTESTAZIONE COPERTURA ECONOMICA

Si attesta la regolarità contabile, la copertura economica e l'imputazione a bilancio degli introiti derivanti dal presente provvedimento con annotazione:

– al conto economico n. R40001000010 "Contributi da privati" dei Bilanci degli anni 2024-2025, pari a complessivi € 40.000,00, così suddivisi:

- Anno 2024, € 20.000,00;
- Anno 2025, € 20.000,00.

Il Direttore UOC Bilancio, Programmazione finanziaria e Contabilità
Dott.ssa Emilia Martignoni



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 583 del 21 NOV. 2024

IL DIRETTORE GENERALE

Viste:

- la DGR n. X/4475 del 10/12/2015 di costituzione, a partire dal 01/01/2016, dell'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini/CTO;
- la DGR n. XII/2158 del 15/04/2024 di nomina della Dott.ssa Paola Lattuada quale Direttore Generale dell'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Gaetano Pini-CTO per il periodo 19/04/2024 - 18/04/2027;
- la deliberazione aziendale n. 198 del 18/04/2024 di presa d'atto della predetta DGR XII/2158/2024 e di insediamento dal 19/04/2024 sino al 18/04/2027 della Dott.ssa Paola Lattuada quale Direttore Generale dell'ASST Gaetano Pini-CTO;

Richiamata la vigente normativa nazionale ed europea in materia di sperimentazioni cliniche;

Vista la deliberazione n. 142 del 21/03/2024 con la quale è stato approvato lo studio "A Phase 3, Multi-center, Randomized Withdrawal and Long-Term Extension Study of Amprexetine for the Treatment of Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension in Participants with Multiple System Atrophy" - Codice Protocollo CYPRESS STUDY di cui è Responsabile Scientifico la dott.ssa Giulia Lazzeri, Dirigente Medico UOC Centro Parkinson e Parkinsonismi;

Considerato che l'ASST e lo Sponsor hanno stipulato un accordo di sperimentazione clinica in vigore dal 25 marzo 2024, ai sensi del quale l'Ente e lo Sperimentatore stanno conducendo lo Studio ai sensi del Protocollo di Ricerca Clinica CYPRESS STUDY;

Atteso che le parti hanno concordato di modificare, attraverso apposito emendamento, il sopra citato Accordo al fine di aggiornare il Budget dello studio per includere un contributo destinato all'attivazione di un contratto di collaborazione per un neurologo da dedicare allo studio;

Evidenziato che, come previsto nell'emendamento al contratto, la società Theravance Biopharma Ireland Limited corrisponderà all'ASST l'importo di € 40.000,00 (quarantamila/00), oltre iva se applicabile, con le seguenti modalità:

- a. € 20.000,00 al momento della sottoscrizione dell'emendamento;
- b. € 20.000,00 a 6 mesi dalla data di sottoscrizione;

Dato atto che a fronte del contributo concesso l'ASST, attraverso l'UOC Gestione e Sviluppo delle Risorse Umane provvederà all'espletamento delle procedure per l'individuazione del collaboratore professionale che possa supportare lo Sperimentatore Principale nelle attività previste dallo studio;

Preso atto che gli introiti derivanti dal presente provvedimento, pari a complessivi € 40.000,00 saranno annotati al conto dei Bilanci d'esercizio 2024-2025 indicato nel primo foglio della presente deliberazione;

Visto l'emendamento al contratto, allegato quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, concernente le modifiche al budget relative alla sopracitata sperimentazione clinica da sottoscrivere fra questa ASST e la società Theravance Biopharma Ireland Limited;



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 583 del 21 NOV. 2024

Viste:

- l'attestazione di regolarità dell'istruttoria e legittimità del presente provvedimento espressa dal Responsabile della UOC proponente;
- l'attestazione di regolarità contabile e della relativa copertura economica da parte del Responsabile della UOC Bilancio, Programmazione finanziaria e contabilità;

Visti i pareri del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario e del Direttore Sociosanitario, resi per quanto di competenza, ai sensi dell'art. 3 del D. Lgs. n. 502/1992 e s.m.i;

DELIBERA

per i motivi di cui in premessa che qui si intendono integralmente trascritti:

1. di integrare, attraverso la stipula di un emendamento, l'accordo sottoscritto per la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: "A Phase 3, Multi-center, Randomized Withdrawal and Long-Term Extension Study of Amprexetine for the Treatment of Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension in Participants with Multiple System Atrophy" - Codice Protocollo CYPRESS STUDY di cui è Responsabile Scientifico la dott.ssa Giulia Lazzeri, Dirigente Medico UOC Centro Parkinson e Parkinsonismi";
2. di sottoscrivere l'emendamento al contratto di sperimentazione clinica, che forma parte integrante del presente provvedimento, che prevede una modifica del budget relativo allo studio per includere un contributo destinato all'attivazione di un contratto di collaborazione per un neurologo;
3. di prendere atto che la società Theravance Biopharma Ireland Limited corrisponderà all'ASST l'importo di € 40.000,00 (quarantamila/00), oltre iva se applicabile, con le seguenti modalità:
 - € 20.000,00 al momento della sottoscrizione dell'emendamento;
 - € 20.000,00 a 6 mesi dalla data di sottoscrizione;
4. di incaricare l'UOC Gestione e Sviluppo delle Risorse Umane all'espletamento delle procedure per l'individuazione del collaboratore professionale che possa supportare lo Sperimentatore Principale nelle attività previste dallo studio;
5. di dare atto che l'importo derivante dal presente provvedimento, pari a complessivi € 40.000,00 è annotato al conto dei Bilanci degli anni 2024-2025 indicato nel primo foglio della presente deliberazione;
6. di trasmettere il provvedimento agli Uffici competenti per gli adempimenti conseguenti;
7. di dare atto che il presente provvedimento è immediatamente esecutivo ai sensi dell'art. 17, comma 6, della L.R. n. 33/2009, così come sostituito dall'art. 1, comma 1, lett. w) della L.R. n. 23/2015;



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 583 del 21 NOV. 2024

8. di disporre la pubblicazione del presente provvedimento all'Albo Pretorio on line aziendale, ai sensi dell'articolo 17, comma 6, della L.R. n. 33/2009, così come sostituito dall'art. 1, comma 1, lett. w) della L.R. n. 23/2015.

IL DIRETTORE SANITARIO
(Dott. Cesare CANDELA)

IL DIRETTORE SOCIO SANITARIO
(Dott.ssa Rossana GIOVE)

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
(Dott. Marco PATERNOSTER)

IL DIRETTORE GENERALE
(Dott.ssa Paola LATTUADA)

Comitato Tecnico Scientifico

Si attesta la regolarità amministrativa e tecnica del presente provvedimento
Responsabile del Procedimento ex l. 241/90: Prof. Pietro Simone Randelli
Pratica trattata da: Dott.ssa Ilaria Riela
(ATTI n. 2022.1.1.6.1)



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE n. 583 del 21 NOV. 2024

RELATA DI PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione è pubblicata all'albo pretorio informatico di quest'Azienda sul sito internet istituzionale, così come previsto dall'art. 32, comma 1, L. 69/2009, e dall'art. 8 del D.Lgs. 33/2013, dal 21 NOV. 2024 e vi rimarrà per quindici giorni consecutivi.

La deliberazione si compone di n. 4 pagine e n. 1 allegato.

UOC Affari Generali e Legali
Il Funzionario addetto

Per copia conforme all'originale per uso amministrativo
Milano, li _____

UOC Affari Generali e Legali
Il Funzionario addetto

AMENDMENT # 1 TO THE CLINICAL TRIAL AGREEMENT	EMENDAMENTO # 1 AL CONTRATTO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA
This Amendment # 1 to the Clinical Trial Agreement (the " Amendment ") is made and entered into as of the date of last signature (" Amendment Effective Date ") as defined below, :	Il presente Emendamento # 1 all'Accordo per la Conduzione di Sperimentazione Clinica (di seguito " Emendamento ") effettivo a partire dalla data dell'ultima sottoscrizione (la " Data Effettiva dell'Emendamento ") come definito di seguito
by and between	da e tra:
Theravance Biopharma Ireland Limited , an Irish company limited by shares, headquartered at Ten Earlsfort Terrace, Dublin 2, D02 T380, Dublin, Ireland - Tax Code 98-1244252 and VAT no. 3370477CH (" Sponsor ");	Theravance Biopharma Ireland Limited , società per azioni irlandese, con sede legale in Ten Earlsfort Terrace, Dublino 2, D02 T380, Dublino, Irlanda, C.F. n. 98-1244252 e P.IVA n. 3370477CH (di seguito denominata " Sponsor " o " Promotore ").
and	e
ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini CTO Orthopedic Trauma Center , with registered office at Piazza Cardinal Ferrari No. 1, 20122 Milan, Italy - Tax Code and VAT No. 09320530968, in the person of its General Manager, Dr. Paola Lattuada (henceforth referred to simply as the " Entity " or " ASST ") with the powers to enter into this Amendment.	ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini CTO , con sede legale in Piazza Cardinal Ferrari n. 1, 20122 Milano, Italia - C.F. e P. IVA n. 09320530968, nella persona del suo Direttore Generale, Dott.ssa Paola Lattuada, dall'altra (d'ora innanzi denominato semplicemente come " Ente " or " ASST "), autorizzata alla stipula del presente Emendamento
Sponsor and Entity hereinafter referred to individually/collectively as " Party/Parties ".	Sponsor ed Ente di seguito denominati singolarmente /collettivamente la Parte/le Parti
WHEREAS , Entity and Sponsor have entered into a clinical trial agreement effective as of March 25, 2024 (the " Agreement "), pursuant to which Entity and Investigator are conducting the Study pursuant to Clinical Research Protocol #0197 entitled "A Phase 3, Multi-center, Randomized Withdrawal and Long-Term Extension Study of Amprexetine for the Treatment of Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension in Participants with Multiple System Atrophy" (the " Protocol ") (the " Study ")	PREMESSO CHE , l'Ente e lo Sponsor hanno stipulato un accordo di sperimentazione clinica in vigore dal 25 marzo 2024 (l' " Accordo "), ai sensi del quale l'Ente e lo Sperimentatore stanno conducendo lo Studio ai sensi del Protocollo di Ricerca Clinica n. #0197 dal titolo: "Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato di sospensione e di estensione a lungo termine su Amprexetine per il trattamento dell'ipotensione ortostatica neurogena sintomatica in soggetti con atrofia sistemica multipla" (il " Protocollo ") (lo " Studio ")
WHEREAS , the Parties desire to amend the Agreement in order to update the Trial Budget to include a fee for Part-time Dedicated Neurologist Resource Support.	PREMESSO CHE , le Parti desiderano modificare l'Accordo al fine di aggiornare il Budget di Sperimentazione per includere una tariffa per il Supporto delle Risorse Neurologiche Dedicato Part-Time.
NOW, THEREFORE , for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the Parties agree as follows:	TUTTO CIO' PREMESSO , per il giusto e valido corrispettivo, la cui ricezione ed adeguatezza sono qui riconosciute, le Parti convengono quanto segue:
1. The Budget table in Section III (Conditional Payments/Procedures) of Annex A (Trial Budget) is hereby deleted in its entirety and replaced with the following table below which which has been implemented appears implemented with the item "Part-Time Dedicated Neurologist Resource Support" for which a total funding of Euro 40,000.00 (forty thousand) is foreseen:	1. La tabella del Budget indicata nella Sezione III (Pagamenti/Procedure condizionati) dell'Allegato A (Bilancio della Sperimentazione) è qui interamente cancellata e sostituita con la tabella qui di seguito riportata che risulta implementata con la voce "Part-Time Dedicated Neurologist Resource Support (<i>Neurologo dedicato part-time, risorsa di supporto</i>)" per la quale è previsto un finanziamento per un totale di Euro 40.000,00 (quarantamila):

Protocol # 0197 - CTA Amendment # 1

Site: ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico

Gaetano Pini CTO

PI: Dr. Giulia Lazzeri

ADDITIONAL COSTS						
ADDITIONAL COSTS FOR CONDITIONAL PROCEDURES						
Variable Costs-billable as they occur						
Invoiceable Name	DESCRIPTION	OH	Unit cost	Unit Type	Total cost	Considerations
Screening Failures	For each Screen Failure. "Screen Failure" means a subject has, at a minimum, signed the informed consent for the Study, but does not Enroll into the study.		€ 0,00		€ 0,00	Payable per procedure performed
Unscheduled visits	Reimbursement for procedures that are not required by the Protocol but are necessary to carry out the Study ("Unscheduled Visit"). Reimbursement shall be based on procedures performed per Unscheduled Visit based on the procedure price list set forth in the Per Subject Costs or, if not covered therein in accordance with Policlinico's price list.		€ 0,00	each	€ 0,00	Unscheduled Procedures/Visits: Upon receipt of invoice, Study Center shall be reimbursed for unscheduled procedures performed per the Protocol and for actual procedures performed as evidenced by the CSC.
Serious Adverse Events	Serious Adverse Event,Evaluate, Report, Manage		€ 0,00	each	€ 0,00	
Tilt-table test (optional)	Tilt-table test (optional)		€ 67,00	1	€ 67,00	If conducting the tilt-table test, it should be performed following at least 12 hours of withdrawal from vasoactive medications. The tilt-table test should be performed at least 2 hours after meals and with an empty bladder and the participant should be tilted-up to ≥60° elevation from a supine position. Study Center will be reimbursed upon receipt of an invoice for the assessment performed. The amount payable shall not exceed the unit cost fee plus applicable overhead as listed and agreed upon in the conditional/invoiced table.
Physical Exam includes weight and vitals	Physical Exam includes weight and vitals		€ 80,00		€ 80,00	Applicable for visits conducted in the clinic. If applicable, Study Center will be reimbursed upon receipt of an invoice for the assessment performed. The amount payable shall not exceed the unit cost fee plus applicable overhead as listed and agreed upon in the conditional/invoiced table.
Pregnancy Test	Urine Pregnancy Test		€ 8,22	each	€ 8,22	In women of childbearing potential only. First, a urine beta human chorionic gonadotropin (βhCG) test will be performed and if positive, confirmation with serum βhCG test is required. The pregnancy test must be confirmed as negative for a participant to be eligible for this study. During the LTE period, a urine βhCG test will be performed. Study Center will be reimbursed upon receipt of an invoice for the test performed. The amount payable shall not exceed the unit cost fee plus applicable overhead as listed and agreed upon in the conditional/invoiced table.
Pregnancy Test	Serum Pregnancy Test		€ 8,22	each	€ 8,22	
Part-time dedicated Neurologist Resource Support	Sponsor will provide funding for dedicated resource support for a period of (12) months paid in 2 installments of: €20,000.00 upon Amendment execution and submission of invoice, and €20,000.00 after 6 months and submission of invoice		€40,000.00	1	€40,000.00	Sponsor may, for any reason and effective upon thirty (30) days' written notice to the Entity, terminate its funding for the dedicated resource support, in which case Entity will, as of the effective date of termination, have no further obligation to provide dedicated resource support or otherwise perform the activities described in this Section.
2. In exchange for the funding granted, the ASST undertakes to launch a public selection procedure for the acquisition of a collaborator who can support the Principal Investigator in the activities envisaged by the study.		2. A fronte del contributo concesso l'ASST si impegna a indire una procedura di selezione pubblica per l'acquisizione di un collaboratore che possa supportare lo Sperimentatore Principale nelle attività previste dallo studio.				

Protocol # 0197 - CTA Amendment # 1

Site: ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico

Gaetano Pini CTO

PI: Dr. Giulia Lazzeri

<p>2.1 Sponsor undertakes to pay ASST a total amount of Euro 40,000.00 (forty thousand) which will be used to acquire a professional collaboration for the performance of the activities of the study.</p> <p>The amount will be paid in two installments:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Euro 20,000.00 (twenty thousand) upon signing of the Amendment and submission of invoice; - Euro 20,000.00 (twenty thousand) six months after the date of signing of the Amendment and submission of invoice. 	<p>2.1 Il Promotore si impegna a corrispondere all'ASST un importo totale di Euro 40.000,00 (quarantamila) che verrà destinato all'acquisizione di una collaborazione professionale per lo svolgimento delle attività dello studio.</p> <p>L'importo sarà erogato in due rate:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Euro 20,000,00 (ventimila) alla sottoscrizione dell'Emendamento e presentazione della fattura; - Euro 20.000,00 (ventimila) a sei mesi dalla data di sottoscrizione dell'Emendamento e presentazione della fattura.
<p>3. Except as expressly amended, modified, or supplemented by this Amendment, all other terms and conditions of the Agreement shall remain in full force and effect.</p>	<p>3. Fatto salvo quanto espressamente emendato, modificato o integrato dal presente Emendamento, tutti gli altri termini e condizioni dell'Accordo rimarranno in pieno vigore ed effetto.</p>
<p>4. All capitalized terms used, but not otherwise defined herein, shall have the meanings ascribed to them in the Agreement.</p>	<p>4. Tutti i termini in maiuscolo utilizzati, ma non altrimenti definiti nel presente documento, avranno il significato ad essi attribuito nell'Accordo.</p>
<p>5. This Amendment may be executed in multiple counterparts (including by PDF), each of which is deemed an original and all of which together constitute one instrument.</p>	<p>5. Il presente Emendamento può essere sottoscritto in più copie (anche in formato PDF), ciascuna delle quali è considerata un originale e tutte insieme costituiscono un unico strumento.</p>
<p>IN WITNESS WHEREOF, the Parties hereto have executed this Amendment as of the Amendment Effective Date by proper persons thereunto duly authorized. Under a special Power of Attorney, Sponsor has appointed and authorized ICE Global to execute this Amendment in the name and on behalf of the Sponsor, thus binding Sponsor to the duties and obligations set out in this Amendment.</p>	<p>IN FEDE, le Parti hanno sottoscritto il presente Emendamento a partire dalla Data di Entrata in Vigore dell'Emendamento tramite persone autorizzate. In base a una procura speciale, lo Sponsor ha nominato e autorizzato ICE Global a sottoscrivere il presente Emendamento in nome e per conto dello Sponsor, vincolando così lo Sponsor ai doveri e agli obblighi stabiliti nel presente Emendamento.</p>
<p>For the Sponsor: ICE GLOBAL CONSULTING, INC., Mr. Freddy Iwan</p> <p>ON BEHALF OF THERAVANCE BIOPHARMA IRELAND LIMITED</p> <p>Data e Firma digitale/ Date and digital Signature.....</p> <p>FOR THE ENTITY: ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini CTO Direttore Generale Dr.ssa Paola Lattuada</p> <p>Data e Firma digitale/ Date and digital Signature.....</p>	