



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 1

DETERMINAZIONE N.

1031

del

12 MAG. 2015

Atti n. 492/2015

STUDIO CLINICO PROFIT Codice Protocollo: BAY 59-7939/16573 N. EudraCT: 2013-000768-27 dal Titolo: "Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e doppio placebo, con comparatore attivo, event driven, di superiorità di fase III, sulla prevenzione secondaria dell'ictus e la prevenzione dell'embolia sistemica in pazienti con recente ictus embolico di origine indeterminata (ESUS), per il confronto tra rivaroxaban 15 mg una volta al giorno e aspirina 100 mg (NAVIGATE ESUS)". Sponsor: Bayer HealthCare AG - CRO per conto dello Sponsor: Covance CAPS Ltd. U.O.C. MEDICINA AD ALTA INTENSITA' DI CURA

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 specificare le modalita' di reparto degli introiti

VISTA la lettera di intenti datata 26 Novembre 2014 corredata dalla relativa documentazione, con la quale la Società Covance CAPS Ltd chiede di poter effettuare presso l'U.O.C. MEDICINA AD ALTA INTENSITA' DI CURA diretta dal Prof. Valter Monzani, una sperimentazione clinica dal titolo: "Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e doppio placebo, con comparatore attivo, event driven, di superiorità di fase III, sulla prevenzione secondaria dell'ictus e la prevenzione dell'embolia sistemica in pazienti con recente ictus embolico di origine indeterminata (ESUS), per il confronto tra rivaroxaban 15 mg una volta al giorno e aspirina 100 mg (NAVIGATE ESUS)" Protocollo: BAY 59-7939/16573 N. EudraCT: 2013-000768-27, sotto la responsabilita' scientifica del Prof. Valter Monzani. in Atti 492/2015

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 HDI Gerling una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. 390-01579967-14425, il cui certificato è stato approvato dal Comitato Etico.

Il massimale per paziente, pervisto dalla polizza, è di euro 1.000.000,00 mentre il massimale pervisto per protocollo è di euro 10.000.000,00. In ATTI 492/2015

IRCCS di natura pubblica



DETERMINAZIONE N. **1031** del **12 MAG. 2015** Atti n. 492/2015

ATTESO che il Comitato Etico Milano Area B in occasione della Seduta nella seduta del 10.02.2015 "ha accettato all'unanimità il Parere Unico favorevole allo studio espresso dal Comitato Etico dell'Università "Sapienza" di Roma (seduta del 15.01.2015) prendendo inoltre atto dell'Autorizzazione di AIFA datata 12.01.2015" ..In Atti 492/2015

VISTA, inoltre, la proposta di convenzione, in atti 492/2015 con la quale all Art.4-OBBLIGAZIONI DELLE PARTI è riportato che :

"4.1 Bayer 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: [BAY 59-7939/rivaroxaban, BAY 59-1939 e Aspirina 100 mg e placebo corrispondenti], 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 (o alla struttura preposta) 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 (o la struttura preposta) 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:

L'Ente utilizzerà i prodotti sperimentali forniti da Bayer 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 di Bayer. La farmacia (o la struttura preposta) dell'Ente assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure, così come indicato preventivamente da Bayer nel protocollo o in apposito documento allegato, parte integrante della presente convenzione.

Per l'esecuzione della Sperimentazione Bayer 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 : i kit di laboratorio per la raccolta, la preparazione e l'invio dei campioni ematici previsti nel sottostudio sui biomarcatori).

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 Bayer/CRO, all'Ente verranno corrisposti gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). Il corrispettivo totale a paziente completato e valutabile sarà di €7.002,00 (settemilaedue/00)+ IVA se applicabile.

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 3

DETERMINAZIONE N. 1.031 del 12 MAGGIO 2015

Atti n. 492/2015

Visite	Pagamento per visita
Visita Screening	1.280,00€
Randomizzazione	
Visita 2 –Giorno 0	456,00€
Visit 3 – 1 mese	482,00€
Visit 4 – 2 mese	343,00€
Visit 5 – 3 mese	592,00€
Visit 6 – 12 mese	687,00€
Visit 7 – 18 mese	562,00 €

Visit 8 – 24 mese	610,00 €
Visit 9 – 30 mese*	562,00 €
Visit 10 – 36 mese*	585,00 €
Visita di fine trattamento	687,00 €
Washout – visita di sicurezza	156,00 €
Compenso Totale a paziente	7.002,00 €

* Le visite 9 e 10 sono visite ongoing e potranno essere ripetute in modo intercambiabile ogni 6 mesi fino alla data del cut-off di efficacia.

Per i pazienti Screening failure, cioè quei pazienti che hanno effettuato le procedure di screening ma non rispondono ai criteri di inclusione, verrà corrisposta la somma di Euro 1.117,66 esente IVA. Verranno pagati due (2) Screen Failure ogni otto (8) soggetti arruolati

Procedure Condizionali**	Dettaglio	Costi Per Procedura
Monitoraggio cardiaco di 24h	Massimo 1 per paziente	99,00 €
Test di gravidanza sierico	Massimo 1 per paziente	21,00 €
Test di gravidanza sulle urine	Massimo 1 per paziente	10,00 €

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 4

DETERMINAZIONE N. **1031** del **02 MAG. 2015** Atti n. 492/2015

Refertazione della RMN (al cervello)	Massimo 1 per paziente	150,00 €
Refertazione della TAC (al cervello)	Massimo 1 per paziente	86,00 €
Elettrocardiogramma (procedura + valutazione)	Massimo 1 per paziente	132,00 €
Ecocardiografia transtoracica	Massimo 1 per paziente	326,00 €
Consenso informato (Consenso addizionale per il sottostudio)	Massimo 1 per paziente	57,00 €

Bayer 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 a Bayer (fermo restando l'anonimato del paziente).

Qualsiasi ulteriore costo o spesa non previsto nel presente contratto dovrà essere preventivamente approvato per iscritto da Bayer.

Bayer applicherà sul corrispettivo dovuto la ritenuta d'acconto prevista dalla normativa. Nel caso in cui il tasso della ritenuta d'acconto risultasse ridotta o annullata per effetto dell'applicazione della Convenzione contro le Doppie Imposizioni vigente, la ritenuta non verrà applicata o verrà applicata una ritenuta ridotta solo se il Centro fornirà tempestivamente a Bayer la documentazione (Freistellungsbescheid) emessa dall'Amministrazione Finanziaria Tedesca (Bundeszentralamt für Steuern), che certifichi che il pagamento è non soggetto a ritenuta o soggetto a ritenuta in misura ridotta.

Le ritenute fiscali devono essere interpretate come se fossero pagamenti effettuati da Bayer all'Ente secondo gli accordi del presente contratto.

Bayer dovrà inoltrare senza ritardo le certificazioni delle ritenute d'acconto operate e versate in qualità di sostituto d'imposta dell'Ente.

Nel caso in cui Bayer non possa dedurre la ritenuta d'acconto per via dell'adempimento dell'obbligo di pagamento mediante accordo o compensazione, l'Ente dovrà pagare la ritenuta d'acconto a Bayer separatamente.

Nel caso in cui Bayer non operasse la ritenuta d'acconto ma fosse comunque tenuta secondo quanto previsto dalla normativa fiscale, al suo versamento all'Amministrazione Finanziaria, l'Ente fornirà assistenza a Bayer in tutte le procedure necessarie per ottenerne il rimborso dall'Amministrazione Finanziaria o, in caso di mancato rimborso a Bayer da parte dell'Amministrazione Finanziaria, l'Ente provvederà al rimborso dell'ammontare dell'imposta.

4.2 L'Ente e lo Sperimentatore s'impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 5

DETERMINAZIONE N. 1031

del

12 MAG. 2015

Atti n. 492/2015

4.3 L'Ente e lo Sperimentatore si obbligano a tenere informati costantemente Bayer/CRO e il Comitato etico sull'andamento della sperimentazione, in particolare per quanto concerne l'eventuale verificarsi di eventi avversi gravi direttamente o non direttamente correlati alla somministrazione del farmaco sperimentale.

Tutti i dati clinici inerenti alla sperimentazione richiesti dal protocollo, come pure i dati di laboratorio, dovranno essere adeguatamente documentati nelle cartelle cliniche di ricovero o ambulatoriali. Ove non previsto di norma il mantenimento di una cartella ambulatoriale, sarà responsabilità dello Sperimentatore Principale farsi carico di allestire un apposito documento e di concordare con la funzione competente adeguato iter di archiviazione

Eventuale documentazione relativa alla sperimentazione non inserita nella cartella clinica di ricovero o ambulatoriale (quale, ad esempio: questionari, report dei laboratori centralizzati, fax di randomizzazione/assegnazione farmaco, etc...) sarà inserita, a cura dello Sperimentatore Principale, nell'Investigator's Site File della Sperimentazione

4.4 La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Ente, dovrà essere conservata per 15 anni dalla conclusione della Sperimentazione stessa o comunque sino alla comunicazione di Bayer che ne autorizzi la distruzione. Tutti gli altri documenti inerenti la sperimentazione saranno invece restituiti a Bayer/CRO al termine della stessa.

4.5 Le Parti si impegnano a non cedere il presente contratto a terzi senza il preventivo consenso scritto dell'altra parte. Bayer potrà cedere il presente contratto senza il preventivo consenso scritto dell'Ente solamente nel caso di cessione ad altra Società del Gruppo Bayer o ad altra CRO - Clinical Research Organization - appositamente incaricata da Bayer.

In caso di sostituzione dello Sperimentatore Principale l'Ente si impegna ad ottenere il previo consenso scritto di Bayer sulla persona scelta come nuovo Sperimentatore Principale.

4.6 Con la firma del presente contratto l'Ente prende atto che Bayer e/o altra società del Gruppo Bayer renderà pubblici, a seconda dei casi, (1) i pagamenti effettuati da Bayer secondo il presente contratto, (2) qualsiasi spesa per vitto, alloggio e viaggio dello Sperimentatore, nel caso in cui esse vengano sostenute da Bayer e siano attinenti alle attività oggetto del presente contratto.

L'Ente dichiara di essere a conoscenza che i suddetti pagamenti e spese relativi alle attività di Ricerca e Sviluppo saranno resi pubblici in forma anonima, su base aggregata."

RITENUTO di approvare la predetta richiesta di sperimentazione;
con i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario e del Direttore Scientifico;

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 6

DETERMINAZIONE N. 1031

del 12 MAG. 2015

Atti n. 492/2015

DETERMINA

- 1) di autorizzare, ai sensi della normativa in materia vigente, l'esecuzione dello STUDIO CLINICO PROFIT Codice Protocollo: BAY 59-7939/16573 N. EudraCT: 2013-000768-27 dal Titolo: "Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e doppio placebo, con comparatore attivo, event driven, di superiorità di fase III, sulla prevenzione secondaria dell'ictus e la prevenzione dell'embolia sistemica in pazienti con recente ictus embolico di origine indeterminata (ESUS), per il confronto tra rivaroxaban 15 mg una volta al giorno e aspirina 100 mg (NAVIGATE ESUS)". Sponsor: Bayer HealthCare AG - CRO per conto dello Sponsor: Covance CAPS Ltd. U.O.C. MEDICINA AD ALTA INTENSITA' DI CURA
- 2) introitare la predetta somma al conto economico 790510 del Bilancio di competenza;
- 1) 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
Dott.ssa Francesca Fancelli

IL DIRETTORE SANITARIO
Dr.ssa Anna Pavan

REGISTRATA NELL'ELENCO DELLE DETERMINAZIONI

IN DATA 12 MAG 2015 AL N. 1031

Responsabile del procedimento: Prof. Pier Mannuccio Mannucci

Pratica trattata da: Dott.ssa Federica Massacesi

IRCCS di natura pubblica