



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 1

DETERMINAZIONE N.

2751

del 30 NOV. 2015

Atti n. 1349/2015

STUDIO CLINICO PROFIT dal titolo *"Studio di Fase III Multicentrico, in Doppio Cieco, Randomizzato a Gruppi Paralleli con Placebo, per Studiare l'Efficacia e la Sicurezza di Caplacizumab in Pazienti con Porpora Trombotica Trombocitopenica Acquisita"*, codice Protocollo N. ALX0681-C301, n. EudraCT 2015-001098-42, Sponsor Ablynx NV, da svolgersi presso U.O.C. EMATOLOGIA NON TUMORALE E COAGULOPATIE.

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 29/06/2005, protocollo 2005.0031947;

RICHIAMATE la determinazione n. 1698 del 30/07/2013 "Costituzione Comitato Etico Milano Area B"; la Determinazione n. 1857 del 05/09/2013 "Integrazione Determina n. 1698 del 30/07/2013" e successive; la determinazione n. 1085 del 21/05/2015 "Modifica determinazione n. 1698 del 30/07/2013";

VISTA la lettera d'intenti, datata 13/08/2015 e corredata dalla relativa documentazione, con la quale la Società Pharm-Olam International Italy S.r.l., in nome e per conto dello Sponsor Ablynx NV, chiede che sia approvato dal Comitato Etico Milano Area B e autorizzato dalla Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico lo svolgimento della Sperimentazione Clinica *"Studio di Fase III Multicentrico, in Doppio Cieco, Randomizzato a Gruppi Paralleli con Placebo, per studiare l'Efficacia e la Sicurezza di Caplacizumab in Pazienti con Porpora Trombotica Trombocitopenica Acquisita"*, Codice Protocollo n. ALX0681-C301, n. EudraCT 2015-001098-42, presso l'U.O.C. EMATOLOGIA NON TUMORALE E COAGULOPATIE, sotto la responsabilità scientifica del Direttore e Prof.ssa. Flora Peyvandi. In Atti 1349/2015;

TENUTO conto che lo Sponsor si è impegnato a sollevare la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico da ogni danno eventualmente causato a persone dalla somministrazione del farmaco secondo il protocollo, mediante *Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche stipulata con la compagnia CHUBB Insurance Company of Europe SE n. 99500053, massima cifra per protocollo 5 000 000 euro, Massimale per paziente 1 000 000 euro*, approvata dal Comitato Etico Milano Area B. In Atti 1349/2105;

IRCCS di natura pubblica

Sistema Sanitario



Regione
Lombardia

[Handwritten signature]



DETERMINAZIONE N.

2751

del

30 NOV. 2015

Atti n. 1349/2015

ATTESO che il Comitato Etico Milano Area B, nella seduta 15/09/2015, "ha espresso all'unanimità Parere Unico favorevole allo studio subordinato a..." In atti 1349/2015;

ATTESO che con, nota datata 21/09/2015 il Comitato Etico Milano Area B "scioglie ogni riserva e conferma all'unanimità il Parere Unico favorevole allo studio precedentemente espresso.". In atti 1349/2015;

VISTA la proposta di convenzione tra la Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico e Pharm-Olam International, con la quale all'art 4 "OBBLIGAZIONI DELLE PARTI" si precisa che:

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. [caplacizumab e placebo], 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 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 [o la struttura preposta] 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.

C2) Qualora il prodotto residuo risultasse scaduto l'Ente provvederà autonomamente alla sua distruzione – a spese del Promotore – impegnandosi a fornire al Promotore debita attestazione comprovante l'avvenuto smaltimento, il tutto in conformità a quanto previsto dalla normativa vigente all'Ente un rimborso di 100 euro forfettari. Tale somma verrà, se del caso, esposta in fattura

IRCCS di natura pubblica



2751

30 NOV, 2015

DETERMINAZIONE N.

del

Atti n. 1349/2015

con applicazione di IVA ad aliquota ordinaria da parte dell'Ente come "corrispettivo accessorio alla sperimentazione per le attività di smaltimento del farmaco sperimentale".

Per l'eventuale smaltimento del farmaco scaduto e l'operatività ad esso collegata, il Promotore corrisponderà all'Ente un rimborso di 100 euro forfettari. Tale somma verrà, se del caso, IVA esente art 7 TER DPR 633/72 come "corrispettivo accessorio alla sperimentazione per le attività di smaltimento del farmaco sperimentale".

Qualora il prodotto residuo risultasse scaduto l'Ente provvederà autonomamente alla sua distruzione – a spese del Promotore – impegnandosi a fornire al Promotore debita attestazione comprovante l'avvenuto smaltimento, il tutto in conformità a quanto previsto dalla normativa vigente (8).

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 (quali : l'Investigator File, le CRF....).

d) A nome dello Sponsor, Pharm-Olam fornirà all'Ente che a tale titolo riceve ed accetta, ai fini esclusivi della Sperimentazione, e per tutto il tempo necessario all'effettuazione della stessa, le seguenti apparecchiature (conformi alla vigente normativa) : 2 Frigoriferi 2-8°C del valore circa di €240 euro ciascuno e 2 data logger per misurare la temperatura (165 euro circa ciascuno).

L'Ente e lo Sperimentatore garantiscono che l'apparecchiatura sarà mantenuta in accordo alle Good Clinical Practices ed alle altre leggi e regolamenti applicabili, e con le modalità descritte nel protocollo. L'Ente e lo Sperimentatore riconoscono e accettano che l'apparecchiatura verrà utilizzata per il solo scopo di condurre lo studio in stretta conformità con il protocollo e per nessun altro scopo e non verrà trasferita a terzi. L'accesso e l'uso dell'apparecchiatura sopra citata sarà limitata solo a quei dipendenti, sub-sperimentatori e relativo personale che sono sotto il controllo diretto dello Sperimentatore Principale e per chi utilizza l'apparecchio solo come sopra descritto. "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 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

IRCCS di natura pubblica



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 4

DETERMINAZIONE N.

2751

del

30 NOV. 2015

Atti n. 1349/2015

immediatamente il Promotore. Il promotore si impegna a tenere indenne l'Ente in caso di furto o incidente connesso all'uso delle apparecchiature.

Il Promotore si impegna ad accollarsi le eventuali spese di manutenzione e riparazione di dette apparecchiature per l'uso riguardante la Sperimentazione. Al termine delle attività richiedenti l'utilizzo delle Apparecchiature il Promotore si farà carico di ritirare le a 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, all'Ente verranno corrisposti gli importi sotto indicati, in base alle attività svolte (importi in euro, IVA esclusa). I pagamenti per ogni paziente arruolato saranno corrisposti secondo la seguente tabella. N. B.: l'azione finale per ritenere raggiunto ciascun obiettivo è l'inserimento dell'obiettivo in eCRF.

Il corrispettivo totale a paziente completato e valutabile sarà di € 17.139 esente da IVA, secondo l'Art. 7 TER DPR 633/72. Questa cifra corrisponde al massimo importo fisso per paziente arruolato (include tutte le procedure di protocollo, la gestione dello Studio, il tempo impiegato dallo staff, i beni consumabili e le spese generali istituzionali). La percentuale del massimo importo fisso pagabile per paziente che sottosta ai criteri di inclusione, viene randomizzato e riceve i trattamenti di studio ("paziente arruolato"), si baserà su quali specifiche visite sono state completate da questo paziente prima del ritiro di tale paziente dallo studio o per il completamento dello stesso, come determinato dalla tabella dei pagamenti sottostante.

Tutti i pagamenti per la conduzione dello studio saranno in accordo con il budget dello studio esplicitato nella tabella1e sono condizionati alla conduzione dello studio in accordo con i termini della Convenzione. Tutti i pagamenti da effettuare per il budget di studio sono basati sui costi relativi alle spese generali dell'Istituzione, la cura clinica e l'amministrazione dello studio, come specificato nel Protocollo, per ogni paziente arruolato e screen failure. Il pagamento per qualsiasi costo incorso al di fuori della Convenzione deve essere approvato in anticipo per iscritto in ciascuna istanza dallo Sponsor, approvazione che può essere negata a sola discrezione dello Sponsor. Se approvata, tale spesa sarà pagata in termini di costo attuale.

I pagamenti sottostanti debbono essere effettuati in accordo con le informazioni inerenti il beneficiario, designate sull'Istituzione descritta sotto.

VISITA	Pagamento/paziente
Screening	€ 510
Giorno 1	€ 790
Giorno 2	€ 465
Giorno 3	€ 465
Giorno 4	€ 380
Giornalmente dal giorno 5 all fine della PE quotidiana	€ 315
Giorno 6	€ 315
Giorno 7	€ 315
Settimanalmente dal giorno 8, 15.... (± 1 day)	€ 537

IRCCS di natura pubblica

fu



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 5

2751
DETERMINAZIONE N.

30 NOV. 2015

Atti n. 1349/2015

Settimana 1 (1 giorno dopo ultima PE giornaliera)	€ 787
Settimana 2 Giorno 8 (8 giorni dopo ultima PE giornaliera)	€ 422
Settimana 3 Giorno 15 (15 giorni dopo ultima PE giornaliera)	€ 422
Settimana 4 Giorno 22 (22 giorni dopo ultima PE giornaliera)	€ 422
Settimana 5 giorno 30 (fine dei 30 giorni post periodo di PE giornaliera)	€ 787
Prima visita di FU, 7 giorni dopo ultima dose (± 1 giorno)	€ 605
Visita di FU finale, 28 giorni dopo ultima dose (± 1 giorno)	€ 605
Settimana 6 (± 7 giorni dopo 30 giorni post period di PE quotidiana)	€ 517
Settimana 7 (± 14 giorni dopo 30 giorni post period di PE quotidiana)	€ 517
Settimana 8 (± 21 giorni dopo 30 giorni post period di PE quotidiana)	€ 517
Settimana 9 (± 28 giorni dopo 30 giorni post period di PE quotidiana)	€ 512
Visita per seconda o susseguente ricorrenza (al tempo dell'inizio della PE quotidiana)	€ 512
Open label giorno 1	€ 790
Open label giorno 2	€ 465
Open label giorno 3	€ 465
Open label giorno 4	€ 380
Open label giorno 5	€ 315
Open label giorno 6	€ 315
Open label giorno 7	€ 315
Open label giorno 8	€ 537
Open label Settimana 1 (1 giorno dopo ultima PE quotidiana)	€ 787
Open label Settimana 2 giorno 8 (8 giorni dopo ultima PE quotidiana)	€ 422
Open lable Settimana 3 giorno 15 (15 giorni dopo ultima PE quotidiana)	€ 422
Open label Settimana 4 Giorno 22 (22	€ 422

IRCCS di natura pubblica

flr



DETERMINAZIONE N.

2751

del

30 NOV. 2015

Atti n. 1349/2015

giorni dopo ultima PE quotidiana)	
Open label Settimana 5 giorno 30 (fine dei 30 giorni post PE quotidiana)	€ 787

Pazienti in screen failure

Saranno definiti così quei pazienti che firmano il Modulo per il Consenso informato e sottostanno alle procedure di screening ma che non si qualificano per la randomizzazione. L'ammontare fisso pagabile per i pazienti che non riescono a qualificarsi per la randomizzazione ("pazienti in screen failure") consiste in una tariffa forfettaria di EUR 574,00 per paziente in Screen Failure.

L'Istituzione userà procedure e processi di screening ragionevoli per assicurarsi che solo i pazienti appropriati entrino nel processo di screening ed abbiano la documentazione appropriata disponibile per la verifica, se richiesto. Lo Sponsor si riserva il diritto di ridurre o interrompere i pagamenti per lo Screen Failure se ritiene, a sua completa discrezione, che vi sia una documentazione non appropriata relativa ai pazienti inclusi nello screening o relativa alle procedure di screening o se viene effettuato lo screening di pazienti che non appaiano soddisfare ragionevolmente il profilo della popolazione dei pazienti. Nessun pagamento verrà fatto per i pazienti, se esistenti, che sono screenati in maniera inappropriata o impropria.

Screen Failure	574
----------------	-----

Tutti gli esami di laboratorio richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato etico, saranno coperti dal rimborso erogato dallo sponsor e non graveranno in alcun modo sull'Ente.

I test che verranno effettuati centralmente saranno svolti da ACM come Laboratorio Centralizzato in UK e da Sanquin per quel che riguarda l'ADAMTS 13.

Tutti gli esami strumentali diagnostici richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato etico, che sono in aggiunta alla pratica clinica, saranno coperti dal budget proposto e non graveranno in alcun modo sull'Ente.

Il Promotore/CRO 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/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.

Tariffa smaltimento farmaco	per del	200
-----------------------------------	------------	-----

...". In atti 1349/2015,

IRCCS di natura pubblica

fer



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Pag. 7

DETERMINAZIONE N.°

2751

del

30 NOV. 2015

Atti n. 1349/2015

RITENUTO di approvare la predetta richiesta di sperimentazione ed il relativo contratto di sperimentazione clinica;
con i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario e del Direttore Scientifico;

DETERMINA

1. di approvare il contratto di sperimentazione clinica di cui in premessa;
2. di autorizzare, ai sensi della normativa in materia vigente, l'esecuzione dello STUDIO CLINICO PROFIT dal titolo *"Studio di Fase III Multicentrico, in Doppio Cieco, Randomizzato a Gruppi Paralleli con Placebo, per Studiare l'Efficacia e la Sicurezza di Caplacizumab in Pazienti con Porpora Trombotica Trombocitopenica Acquisita"* codice Protocollo N. ALX0681-C301, n. EudraCT 2015-001098-42 Sponsor Ablynx NV, da svolgersi presso U.O.C. EMATOLOGIA NON TUMORALE E COAGULOPATIE
3. di introitare le somme specificate nel contratto di sperimentazione clinica al conto economico 790510 del Bilancio di competenza;
4. di ripartire la somma introitata secondo quanto stabilito con la Determinazione n. 1085 del 21/05/2015 e precisamente:
 - a. 30% alla Fondazione, salva refusione di costi aggiuntivi
 - b. 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

Dott.ssa Francesca Fancelli

DIRETTORE SANITARIO

Dr.ssa Anna Pavan

REGISTRATA NELL'ELENCO DELLE DETERMINAZIONI

Responsabile del procedimento: Prof. Pier Mannuccio Mannucci

Pratica Trattata da : Dott.ssa Federica Massacesi

IN DATA 30 NOV. 2015 AL N.°

2751

IRCCS di natura pubblica

Sistema Sanitario



Regione
Lombardia