



Deliberazione n.	1 6 5 9	Seduta del	1 8 SET. 2018
Protocollo di studio codice MK-1439A-024 promosso da Merck Sharp & Dohme Corp.: adempimenti conseguenti alla proposta di Addendum n. 2 alla convenzione.			

Il Direttore Generale
Matteo Stocco

coadiuvato da:

Direttore Amministrativo: Maria Elena Galbusera
Direttore Sanitario: Nicola Vincenzo Orfeo
Direttore Sociosanitario: Fabio Muscionico

Richiamata la delibera n. 1 del 02.01.2016 con cui questa ASST ha preso atto della D.G.R. n. X/4642 del 19.12.2015, in virtù della quale è stato nominato il Direttore Generale della Azienda Socio-Sanitaria Territoriale di Monza nella persona del dott. Matteo Stocco;

Richiamata la deliberazione n. X/4485 del 10.12.2015 della Giunta Regione Lombardia, con la quale, in attuazione della L.R. n. 23/2015, è stata costituita a far data dal 01.01.2016 l'ASST di Monza, avente autonoma personalità giuridica pubblica ed incorporante, oltre al Presidio Ospedaliero di Monza ed a quello di Desio, anche strutture sanitarie e sociosanitarie facenti capo all'ex ASL di Monza e Brianza ed all'ex ASL Milano 1;

Richiamato il "Regolamento per la ricerca e la sperimentazione clinica" in vigore dal 10.11.2015 (approvato con decreto n. 1105 del 10.11.2015);

Richiamati altresì i seguenti provvedimenti:

- decreto n. 1069 del 10.11.2015 di approvazione del protocollo di studio codice MK-1439A-024, promosso da Merck Sharp & Dohme Corp. (di seguito "Promotore"), condotto sotto la responsabilità scientifica del Prof. Andrea Gori, dipendente dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca e a suo tempo Direttore della S.C. Malattie Infettive, alle condizioni previste dalla convenzione per sperimentazione clinica sottoscritta in data 10.11.2015;
- deliberazione n. 211 del 21.02.2017 con la quale sono state autorizzate le seguenti modifiche:
 - variazione numero di pazienti reclutati,
 - fornitura di farmaci aggiuntivi,
 - rimodulazione del budget,
 - proroga dello studio al 30.11.2019,
 alle condizioni previste dall'Addendum n. 1 alla convenzione sottoscritto in data 08.03.2017;

Considerato che:

- con nota del 24.04.2018 (Prot. 0021725 del 19.06.2018), Farmastudio-Fast Srl., in nome e per conto del Promotore, ha presentato richiesta di emendamento sostanziale n. 07 del 14.12.2017 relativo a:
 - cambio sperimentatore principale,



- ulteriore rimodulazione del budget per quanto riguarda la fase di estensione,
- nuova proroga della scadenza dello studio al 31.10.2021;

Precisato che:

- in data 13.02.2018 lo Sperimentatore Principale, Prof. Andrea Gori, a seguito del suo trasferimento ad altro Ente, aveva già informato il Comitato Etico competente di voler trasferire il ruolo di Sperimentatore Principale dello studio al Dott. Guglielmo Marco Migliorino, attuale Direttore f.f. della S.C. Malattie Infettive dell'ASST di Monza;
- in data 13.02.2018 il Dott. Guglielmo Marco Migliorino ha accettato di assumere la responsabilità di Sperimentatore Principale dello studio in sostituzione del Prof. Andrea Gori, come risulta dalla documentazione acquisita agli atti;

Atteso che il Comitato Etico competente ha rilasciato in data 03.07.2018 parere favorevole alla proposta di emendamento sostanziale n. 07 del 14.12.2017, valutata nella seduta del 21.06.2018;

Considerato che il Dott. Marco Guglielmo Migliorino è dipendente dell'ASST di Monza e che pertanto non è più dovuta la quota di corrispettivo prevista a favore dell'Università, così come riportato nel sopra richiamato decreto di autorizzazione dello studio n. 1069/2015, nel rispetto dell'art. 12 lett. A2 del sopracitato "Regolamento per la ricerca e la sperimentazione clinica";

Dato atto che si rende necessaria la modifica del testo di convenzione sottoscritto con MSD Italia Srl secondo le condizioni contenute nella proposta di Addendum n. 2 alla convenzione, pervenuto dal Promotore in versione definitiva in data 31.08.2018 come da testo allegato al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale;

Dato altresì atto che rimangono invariate tutte le altre condizioni previste dal decreto n. 1069 del 10.11.2015 e ss.mm.ii. e relativa convenzione per sperimentazione clinica, opportunamente integrata, ad eccezione dell'applicazione della quota di corrispettivo a favore dell'Università, in quanto non dovuta, a decorrere dal 13.02.2018;

Stabilito che il presente provvedimento, in quanto tale, comporta oneri a carico del Bilancio aziendale, i quali verranno interamente finanziati dai ricavi generati dal medesimo;

Preso atto dell'attestazione del Dirigente della S.S. Ricerca e Sperimentazioni Cliniche circa la correttezza formale e sostanziale del presente provvedimento;

Acquisiti i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo, del Direttore Sanitario e del Direttore Sociosanitario espressi ai sensi e per gli effetti degli artt. 3 e 3 bis del D.lgs. 502/92 e ss.mm.ii. ed art. 13 della L.R. 33/2009 così come modificato dalla L.R. 23/2015;

DELIBERA

per le motivazioni citate in premessa e che qui si intendono integralmente trascritte e riportate:

1. di approvare e stipulare, in relazione al protocollo di studio codice MK-1439A-024, l'Addendum n. 2 alla convenzione per sperimentazione clinica, proposto da Farmastudio-Fast Srl., in nome e per conto di Merck Sharp & Dohme Corp. e allegato al presente provvedimento quale parte integrante e sostanziale;



Q

2. di prendere atto che la modifica proposta dal Promotore con l'Addendum n. 2 alla convenzione riguarda:
 - il passaggio dell'incarico di Sperimentatore Principale dello studio dal Prof. Andrea Gori, dipendente dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca e a suo tempo Direttore della S.C. Malattie Infettive dell'ASST di Monza, al Dott. Guglielmo Marco Migliorino, attuale Direttore ff. della S.C. Malattie Infettive dell'ASST di Monza, a far data dal 13.02.2018;
 - un'ulteriore rimodulazione del budget per quanto riguarda la fase di estensione;
 - una nuova proroga della scadenza dello studio al 31.10.2021;
3. di dare atto che a decorrere dal 13.02.2018 il corrispettivo stabilito sarà ripartito ai sensi dell'art. 12 lett. A1 del "Regolamento per la ricerca e la sperimentazione clinica" in vigore dal 10.11.2015 (approvato con decreto n. 1105 del 10.11.2015) secondo specifica modulistica presentata e sottoscritta dallo sperimentatore principale, acquisita agli atti;
4. di dare atto che rimangono invariate tutte le altre condizioni previste dal decreto n. 1069 del 10.11.2015 e ss.mm.ii. e relativa convenzione per sperimentazione clinica, opportunamente integrata, ad eccezione dell'applicazione della quota di corrispettivo a favore dell'Università, in quanto non dovuta, a decorrere dal 13.02.2018;
5. di dare atto che il presente provvedimento, in quanto tale, comporta oneri a carico del bilancio aziendale, i quali verranno interamente finanziati dai ricavi generati dal medesimo;
6. di dare mandato al Responsabile del Procedimento per i relativi e conseguenti adempimenti riguardanti il presente provvedimento;
7. di dare altresì atto che il presente provvedimento è immediatamente esecutivo e sarà pubblicato all'Albo dell'ASST di Monza ai sensi dell'art. 17, della Legge Regionale n. 33/2009 così come risulta modificato dalla L.R. 23/2015.

IL DIRETTORE GENERALE
(Matteo Stocco)

Esprimono parere favorevole:

Il Direttore Amministrativo: Maria Elena Galbusera
Il Direttore Sanitario: Nicola Vincenzo Orfeo
Il Direttore Sociosanitario: Fabio Muscionico



Allegato alla delibera del Direttore Generale n. ~~1659~~ del 18 SET. 2018

Oggetto:

**Protocollo di studio codice MK-1439A-024 promosso da Merck Sharp & Dohme Corp.:
adempimenti conseguenti alla proposta di Addendum n. 2 alla convenzione.**

Il Responsabile del Procedimento

Il Dirigente della S.S. Ricerca e Sperimentazioni Cliniche
(Roberta Mazzoli)

Parere in ordine alla regolarità contabile

Il Direttore f.f. S.C. Economico Finanziaria
(Toni Genco)

Copia non utilizzabile per fini legali

ADDENDUM 2 ALLA CONVENZIONE TRA la struttura sanitaria Azienda Socio Sanitaria Territoriale - ASST di Monza e la SOCIETÀ MSD Italia S.r.l. **CONCERNENTE CONDIZIONI E MODALITA' PER L'ESECUZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA "Studio clinico di fase 3, multicentrico, in aperto, randomizzato per valutare il passaggio ad una terapia con MK1439A in pazienti con infezione da HIV-1, in soppressione virologica e in regime terapeutico con un inibitore delle proteasi potenziato con ritonavir e due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa"**
PRESSO LA STRUTTURA S.C. Malattie Infettive

Premesso:

- che le Parti firmavano la Convenzione per la Sperimentazione in data 10/11/2015;
- che in data 4/11/2016 è stato sottomesso Emendamento 06 e approvato dal vostro Comitato Etico dal sottotitolo: "Emendamento per includere switches da regimi antiretrovirali aggiuntivi";
- che le parti firmavano l'Addendum I alla Convenzione in data 8 marzo 2017 che modificava/integrava l'Art. 3 *Inizio Sperimentazione e numero pazienti*, l'Art. 4 *Obbligazioni delle Parti*, e l'Art. 9 *Decorrenza del contratto*, mantenendo invariate tutte le restanti condizioni della Convenzione come sopra individuata;
- che le medesime Parti hanno interesse a modificare l'ART. 2 *Referenti della sperimentazione*, l'Art. 4 *Obbligazioni delle Parti*, l'ART. 8 *Copertura Assicurativa* e l'Art. 9 *Decorrenza del contratto della Convenzione Iniziale*, mantenendo invariate tutte le restanti condizioni della Convenzione come sopra individuata, che rimarrà, dunque, invariata per le restanti parti non modificate dal presente atto;
- che si è reso necessario sostituire il responsabile dello Studio presso l'Ente, Prof. Andrea Gori, con un nuovo Sperimentatore,

TRA

L'Azienda Socio Sanitaria Territoriale - ASST di Monza (di seguito per brevità "Ente") con sede in Monza (CAP 20900) Via Pergolesi 33, C.F. e P.I. n. 09314290967, in atto rappresentata dal **Dr. Matteo Stocco** Direttore Generale e rappresentante legale dell'Azienda

E

La MSD Italia S.r.l (di seguito per brevità "Società" oppure MSD) con sede legale in Roma Via Vitorchiano 151, P.I. n. 00887261006 e C.F. n. 00422760587, in persona del Direttore della Ricerca Clinica Dr.ssa Paola Chiaretta Fattore

SI CONVIENE DI MODIFICARE LA PREDETTA CONVENZIONE COME SEGUE:

ART. 2 - REFERENTI DELLA SPERIMENTAZIONE

Viene individuato il Dott. Guglielmo Marco Migliorino, quale nuovo Responsabile per l'Azienda della sperimentazione in oggetto, in sostituzione del Prof. Andrea Gori a far data dal 13.02.2018.

...omissis...

ART. 4 - OBBLIGAZIONI DELLE PARTI

*L'articolo 4.1 Obbligazioni delle Parti della Convenzione Economica viene modificato in alcuni corrispettivi dovuti per le attività svolte nell'ambito dello studio relativi alla Fase di Estensione: .Le modifiche sono evidenziate in **grassetto**.*

4.1 La Società 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* MK1439A (combinazione fissa di MK1439, lamivudine e tenofovir disoproxil fumarate), inclusa la terapia già in corso con un inibitore delle proteasi PI (atazanavir, darunavir e lopinavir) potenziati con ritonavir e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI) che i pazienti arruolati nel Gruppo di cambio di terapia posticipato continueranno per i primi 6 mesi dello studio

In aggiunta con il nuovo Emendamento (06) la nuova terapia aggiunge un inibitore delle proteasi PI (atazanavir, darunavir e lopinavir) potenziato con cobicistat, elvitegravir potenziato con cobicistat, o un inibitore non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), (efavirenz, nevirapine, o rilpivirine) ciascuno somministrato con 2 NRTI, a propria cura e spese, con le modalità previste dalla



normativa vigente, 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 dalla Società 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 della Società. 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 dalla Società nel protocollo o in apposito documento allegato, parte integrante della presente convenzione.

Per l'esecuzione della Sperimentazione la Società s'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 : Kit diagnostici).

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:

- Area-Imaging Scanner per scansione codici a barre kit diagnostici

Modello: Honeywell Xenon 1900

Valore: circa 187,00 euro

- Tablet per i questionari dei pazienti composto da:

- Tablet:

- Modello: Dell Venue Pro 11
- Valore: circa 467 euro

- Tablet Dock:

- Modello: Dell Tablet Dock K10-A001
- Valore: circa 90,00 euro

Verrà fornito un numero minimo di 1 tablet. In considerazione dell'arruolamento competitivo dello studio tale numero potrà essere suscettibile di maggiorazione in relazione all'effettiva potenzialità di arruolamento del centro.

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

La Società 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 la Società.

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 la Società.

La Società si impegna a tenere indenne l'Ente in caso di furto o incidente connesso all'uso delle apparecchiature.

La Società 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 o, comunque, al termine della Sperimentazione, la Società si farà carico di ritirare le apparecchiature sopra menzionate.



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 dalla Società, 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, suddiviso nel seguente modo:

Studio Base

Visita	Rimborso visita (IVA esclusa)
Screening – visita 1	€ 541,90
Day 1 – visita 2	€ 510,48
Week 4 – visita 3	€ 401,69
Week 12 – visita 4	€ 341,26
Week 24 – visita 5	€ 446,82
Week 28 – visita 6	€ 382,35
Week36 – visita 7	€ 321,92
Week 48 – visita 8	€ 446,82
End of Treatment/Discontinuation – Studio Base	€ 408,14
Follow-Up a 14 giorni	€ 295,33
TOTALE	€ 4.096,71

Si precisa che, in caso di pazienti *screening failure* (SF), sarà erogato un importo pari a 407,00 € + IVA per ciascun SF, in un rapporto di 2:3 (2 pazienti screening failure ogni 3 randomizzati)

Studio di estensione

Visita	Rimborso visita (IVA esclusa)
Week 64	€ 459,71
Week 80	€ 459,71

Week 96	€ 459,71
Week 112	€ 459,71
Week 128	€ 459,71
Week 144	€ 459,71
End of Treatment/Discontinuation – Studio Estensione	€ 459,71
WEEK 160	€ 207,66
WEEK 176	€ 207,66
WEEK 192	€ 207,66
WEEK 208	€ 207,66
WEEK 224	€ 207,66
WEEK 240	€ 207,66
EX 2 Discon	€ 207,66
EX 2 FU Day 14	€ 194,77

Inoltre:

- **visite unscheduled: 190,00€ + IVA fino ad un massimo di 5 per paziente**
- **visita per la Virologic Confirmation Failure: 190,00€ (1 per paziente)**
- **consenso informato per lo Studio di Estensione: 31,00 € (1 per paziente)**

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, una tantum, per i corsi che il centro dovrà eseguire per l'esecuzione della sperimentazione clinica.

Non vi sarà compenso per violazione dei criteri di inclusione e comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del protocollo.

Tutti gli esami di laboratorio aggiuntivi rispetto alla comune pratica clinica richiesti dal Protocollo, così come approvato dal Comitato etico, verranno effettuati centralmente e non graveranno in alcun modo sull'Ente.

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 sull'Ente.

La Società 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 alla Società (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. Gli importi per visita/paziente del presente articolo, saranno corrisposti all'Ente su base annua (*dicembre*), a fronte di emissione di regolare fattura da parte della stessa, sulla base di rendiconto presentato dalla Società da inviare ai seguenti indirizzi:

Azienda Socio Sanitaria Territoriale - ASST Monza
Ospedale San Gerardo
S.S. Ricerca e Sperimentazioni Cliniche
Via Pergolesi, 33
20900 - Monza MB

Le relative fatture saranno intestate ed inviate al seguente indirizzo:

MSD Italia S.r.l. Direzione Ricerca Clinica
Via Vitorchiano, 151 -00189 Roma

Il pagamento verrà effettuato entro 60 giorni data fattura. Il saldo verrà effettuato in ogni caso solamente dopo la consegna al Promotore di tutte le schede raccolta dati compilate le cui queries siano state risolte.

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.

4.3 L'Ente e lo Sperimentatore si obbligano a tenere informati costantemente la Società 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.

4.4 La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Ente, dovrà essere conservata per il periodo previsto dalla normativa vigente. La Società ha l'obbligo di comunicare all'Ente il termine dell'obbligo della conservazione.

ART. 8 - COPERTURA ASSICURATIVA

L'articolo 8 Copertura assicurativa della Convenzione viene modificato come di seguito (modifiche in grassetto):

Si dà atto che la Società, conformemente alle normative vigenti(7), ha stipulato con la compagnia **CHUBB European Group Ltd** una Polizza di Assicurazione responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. ITCANP99953 approvata dal Comitato etico .

ART. 9 - DECORRENZA DEL CONTRATTO

L'articolo 9 Decorrenza del contratto della Convenzione viene modificato come di seguito (modifiche in grassetto):

Le Parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino alla data di chiusura formale del centro sperimentale presso l'Ente.

La data di termine della sperimentazione è prevista indicativamente entro **Ottobre 2021**.



Eccetto quanto espressamente modificato dal presente Addendum 2, tutte le altre previsioni contenute nella Convenzione stipulata in data 10.11.2015 e nell'Addendum 1 stipulato in data 08.03.2017, di cui l'Addendum 2 deve ritenersi parte integrante, rimangono valide, vincolanti ed invariate.

Ove le Parti abbiano dato esecuzione ad attività disciplinate dal presente Addendum 2 in data precedente a quella dell'ultima sottoscrizione, le stesse dovranno considerarsi regolamentate dalle previsioni contenute nel presente Addendum 2.

Letto, approvato e sottoscritto.

p. l'Ente: ASST di Monza

Il Direttore Generale

Dr. Matteo Stocco

Data: 8.10.18

Firma: 

p. la Società: MSD Italia S.r.l.

il Direttore della Ricerca Clinica

Dr.ssa Paola Chiaretta Fattore

Data: 13 SET 2018

Firma: 

Per presa visione e accettazione

Il responsabile della sperimentazione

Prof. Guglielmo Marco Migliorino

Data: 01-10-2018

Firma: 