DETERMINA DEL DIRETTORE DELLA AREA VASTA N. 3
N. 115 DEL 04 FEB. 2016

Oggetto: Autorizzazione allo Studio strategico di Erbitux nel cancro del colon retto metastatico: Studio di fase III randomizzato a due bracci con Folfiri + Cetuximab -codice: ERMES - Sperimentatore Dott. Luciano Latini.

IL DIRETTORE DELLA AREA VASTA N. 3

-.-.-

VISTO il documento istruttorio, riportato in calce alla presente determina, dal quale si rileva la necessità di provvedere a quanto in oggetto specificato;

RITENUTO, per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di adottare il presente atto;

VISTA l'attestazione del Dirigente del Servizio Bilancio e del Servizio Controllo di Gestione;

-DETERMINA-

1. di autorizzare la conduzione dello Studio "strategico di Erbitux nel cancro del colon retto metastatico: Studio di fase III randomizzato a due bracci con Folfiri + Cetuximab fino a progressione della malattia rispetto a Folfiri + Cetuximab per 8 cicli seguiti solo da Cetuximam fino alla progressione della malattia, trattamento di prima linea in pazienti con cancro colorettle metastatico (mCRC) di tipo RAS e BRAF non mutato-codice: ERMES", come da parere favorevole espresso nella seduta del 22/10/2015 prot. 2015 0391 AS, dal Comitato Etico Regionale delle Marche;

2. di dare atto che lo Studio sarà condotto dallo sperimentatore Dott. Luciano Latini presso l'U.O. di Oncologia dell'Area Vasta 3 del Presidio Ospedaliero di Macerata;

3. di approvare e sottoscrivere la convenzione con la Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, con sede legale in Roma, che si allega al presente atto quale parte integrante e sostanziale dello stesso;

4. di dare atto che la presente determina non è sottoposta a controllo ai sensi dell'art. 4 della Legge 412/91 e dell'art. 28 della L.R. 26/96 e s.m.i.;

5. di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. 26/96 e s.m.i..

IL DIRETTORE AREA VASTA
Dott. Alessandro Maccioni

Per il parere infrascritto:

SERVIZIO U.O.C. CONTROLLO DI GESTIONE E U.O.C. SERVIZIO BILANCIO

Vista la dichiarazione espressa dal Responsabile del Procedimento, si attesta che dalla presente determina non deriva alcuna spesa.

Il Dirigente del Controllo di Gestione
(Paolo Gabbinelli)

Il Dirigente del Servizio Bilancio
(Dott.ssa Lucia Eusebi)

La presente determina consta di n. 21 pagine di cui n. 16 pagine di allegati cartacei

- DOCUMENTO ISTRUTTORIO -

U.O. C. Legale Contenzioso e Assicurativo

Normativa di riferimento

- *D.M. 15/07/1997 "Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche e medicinali"*
- *D.M. 18/03/1998 "Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei comitati etici per la sperimentazione clinica dei medicinali"*
- *D.M. 12/05/2006 "Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei comitati etici per le sperimentazioni cliniche e medicinali"*
- *Determina DG Asur n. 3 del 3/01/2008 "Linee guida in materia di istituzione, organizzazione e funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali"*
- *Determina DG Asur n. 381 del 9/05/2008 "Integrazione e modifica della Determina n. 3 del 3/01/2008 concernente l'istituzione e costituzione del Comitato Etico dell'Asur"*
- *D.G.R. Marche n. 1031 del 18/09/2006 "Malattie rare – revisione dell'applicazione in ambito regionale del D.M. 279/2001. Individuazione di altre funzioni di interesse regionale"*
- *Parere del Comitato Etico. Prot. n. 2015 0391 AS del 22/10/2015*

Motivazione:

La Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli (Promotore) con sede legale a Roma, mediante la Società Unipersonale Trial Form Support S.r.l. (CRO), ha proposto al Comitato Etico Regionale delle Marche la sperimentazione di uno Studio "strategico di Erbitux nel cancro del colon retto metastatico: Studio di fase III randomizzato a due bracci con Folfiri + Cetuximab fino a progressione della malattia rispetto a Folfiri + Cetuximab per 8 cicli seguiti solo da Cetuximam fino alla progressione della malattia, trattamento di prima linea in pazienti con cancro colorettle metastatico (mCRC) di tipo RAS e BRAF non mutato-codice: ERMES"da effettuarsi presso l'U.O. di Oncologia dell'Area Vasta 3 del Presidio Ospedaliero di Macerata.

Il Comitato Etico Regionale delle Marche ha espresso nella seduta del 22/10/2015, parere favorevole prot. n. 2015 0394 AS, alla sperimentazione di cui trattasi.

Il programma dello Studio in oggetto, verrà condotto e sviluppato dallo sperimentatore principale Dott. Luciano Latini Dirigente Medico dell'U.O. di Oncologia del Presidio Ospedaliero di Macerata.

Le somme come stabilite dalla convenzione, allegata alla presente determina, una volta introitate dalla Area Vasta 3 potranno essere corrisposte in una percentuale comunque non superiore in ogni caso all'80% al personale medico della Divisione che ha effettuato lo studio, a condizioni che versi in regime di rapporto esclusivo con il SSN ed in presenza di relativo credito orario.

Gli aventi titolo all'interno dell'Unità Operativa sono individuati dallo sperimentatore ed ugualmente la percentuale di riparto tra gli stessi, allo sperimentatore compete, inoltre, di relazionare e quantificare le spese sostenute dall'Area Vasta 3 per l'esecuzione del presente studio in quanto non soggette a specifico rimborso da parte della Società.

Ove la realizzazione dello studio comporti oneri di spesa non previsti né prevedibili al momento della stipula, la quota da destinarsi all'equipe sarà proporzionalmente ridotta.

Lo studio dovrà essere condotto nel rispetto delle vigenti normative in materia di studi clinici non interventisti nonché nel rispetto delle disposizioni di cui al D. Lgs. 196/2003 ss.mm.ii. in materia di privacy ed alle linee guida del 24/07/2008 del Garante per la protezione dei dati personali.

Alla luce di quanto sopra esposto si propone:

- di autorizzare la conduzione dello Studio "strategico di Erbitux nel cancro del colon retto metastatico: Studio di fase III randomizzato a due bracci con Folfiri + Cetuximab fino a progressione della malattia rispetto a Folfiri + Cetuximab per 8 cicli seguiti solo da Cetuximam fino alla progressione della malattia, trattamento di prima linea in pazienti con cancro colorettle metastatico (mCRC) di tipo RAS e BRAF non mutato-codice: ERMES", come da parere favorevole espresso nella seduta del 22/10/2015 prot. 2015 0391 AS, dal Comitato Etico Regionale delle Marche;

- di dare atto che lo Studio sarà condotto dallo sperimentatore Dott. Luciano Latini presso l'U.O. di Oncologia dell'Area Vasta 3 del Presidio Ospedaliero di Macerata;

- di approvare e sottoscrivere la convenzione con si allega al presente atto quale parte integrante e sostanziale dello stesso;

- di dare atto che la presente determina non è sottoposta a controllo ai sensi dell'art. 4 della Legge 412/91 e dell'art. 28 della L.R. 26/96 e s.m.i.;

- di trasmettere il presente atto al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. 26/96 e s.m.i..

Il Funzionario Istruttore
Dott.ssa Caterina Di Marzio
Caterina Di Marzio

Il Responsabile del Procedimento
Dott. Franco Copparo
Franco Copparo

U.O.C. Legale Contenzioso e Assicurativo

Il sottoscritto attesta la regolarità tecnica e la legittimità del presente provvedimento e ne propone l'adozione al Direttore dell'Area Vasta n. 3.

Il Dirigente U.O.C. Legale Contenzioso Assicurativo
Dott. Franco Copparo
Franco Copparo

- ALLEGATI -

Allegato in forma cartacea

All. To Det. N. 115/AV3
del 4 FEB. 2016

ACCORDO DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA

per la conduzione della sperimentazione clinica "ERMES" dal titolo:

"Studio strategico di Erbitux nel cancro del colon retto metastatico: Studio di Fase III randomizzato a due bracci con FOLFIRI + Cetuximab fino a progressione rispetto a FOLFIRI + Cetuximab per 8 cicli seguito da Cetuximab da solo fino a progressione in pazienti in prima linea di trattamento con cancro del colon retto metastatico RAS e BRAF wild-type (non mutati)".

tra

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli (di seguito per brevità "Promotore"), con sede legale in Largo F. Vito n. 1, 00168 Roma, Codice Fiscale n. 13109681000, rappresentata dal Direttore Generale Ing. Enrico Zampedri, domiciliato per la carica presso il Promotore

E

L'Azienda ASUR Marche – Area Vasta n.3 ,con sede legale in Ancona ,via Caduti del Lavoro n. 40, cap 60131 e sede operativa in Macerata, via Largo Belvedere R. Sanzio n. 1, cap. 62100 ,Codice fiscale e Partita IVA 02175860424 ,con recapito di posta elettronica certificata all'indirizzo: areavasta3.asur@emarche.it, rappresentata dal Direttore di Area Vasta n. 3, Dott. Alessandro Maccioni , autorizzato alla firma del presente accordo di collaborazione.

Lo svolgimento dello studio avverrà presso l' U.O.C. di Oncologia dell'Ospedale Civile di Macerata, via S. Lucia n. 2 ,62100 Macerata, (di seguito per brevità denominata "Centro") e di seguito denominate congiuntamente le "Parti".

premesso

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

ARTICOLO 1 - PROTOCOLLO ED INVESTIGATIONAL DRUG BROCHURE (IDB)

Il presente studio clinico, da effettuarsi presso l'U.O.C. di Oncologia dell'Ospedale Civile di Macerata, sarà svolto in conformità al protocollo dal titolo: "ERMES" (Allegato 2).

A tal fine il Centro espressamente dichiara di conoscere e di approvare il suddetto protocollo, garantendo altresì di essere in grado e di impegnarsi a condurre lo studio secondo le procedure previste dallo stesso.

Eventuali modifiche al protocollo dovranno essere concordate dalle parti in forma scritta.

Il Promotore ha inoltre provveduto a consegnare al Centro l'Investigational Drug Brochure (IDB) che illustra le principali caratteristiche cliniche e tossicologiche del farmaco in studio e che il Centro dichiara di ben conoscere, ferma restando la disponibilità del Promotore a fornire tutti i chiarimenti ulteriori che nel corso dello studio si rendessero necessari.

Per la gestione dello studio il Promotore ha affidato alla CRO TFS di cui alle premesse le attività previste nell'allegato A del prospetto economico e attività della CRO (rif.allegato3). Il Centro accetta tutti gli obblighi derivanti dall'affidamento alla CRO delle attività previste e definite.

ARTICOLO 2 - INIZIO E DURATA DELLO STUDIO

La durata dello studio è stimata essere di circa 43 mesi dalla data di sottoscrizione del presente contratto. Si prevede un inizio dello studio clinico a Novembre 2015 e sarà presumibilmente completato entro Febbraio 2019. Il Centro si impegna ad arruolare un numero minimo di 10 pazienti. I pazienti parteciperanno allo studio a titolo volontario e non potranno ricevere da alcuno, né direttamente, né indirettamente, compensi di alcun tipo. L'arruolamento è di tipo competitivo. Per arruolamento competitivo si intende che, essendo una sperimentazione multicentrica, il numero di pazienti per centro può variare, in più o in meno, in funzione della capacità di arruolamento di ciascun centro e che l'arruolamento di tutti i Centri coinvolti potrà essere interrotto

Il Centro si impegna a smaltire l'eventuale farmaco scaduto o non utilizzato alla fine dello studio a proprie spese.

Il Centro si obbliga a conservare e custodire la documentazione relativa allo studio assumendosi ogni responsabilità per quanto attiene alla sicurezza della conservazione e alla contabilità di tutto il materiale fornito per lo studio.

ARTICOLO 5 - CONSENSO DEL SOGGETTO

Il Centro - nella persona dello Sperimentatore - si impegna ad ottenere, prima dell'inizio del trattamento, il consenso scritto da ciascun paziente arruolato nello studio, in conformità alle vigenti disposizioni di legge.

A tal fine lo Sperimentatore si impegna a fornire al soggetto tutte le informazioni relative allo studio in conformità alle vigenti disposizioni di legge ed in conformità ai principi etici contenuti nella dichiarazione di Helsinki.

Sarà cura del Promotore fornire allo Sperimentatore i documenti informativi e quelli di acquisizione del consenso informato da consegnare e far sottoscrivere dai destinati ai soggetti da arruolarsi.

ARTICOLO 6 - MONITORAGGIO

Lo studio sarà monitorato dalla TFS, CRO incaricata dal Promotore, che dovrà essere autorizzata ad avere accesso a tutte le informazioni risultanti dal presente Studio. La stessa sarà presentata presso i Centri prima delle previste visite di apertura.

Il Centro si impegna a garantire al Clinical Monitor la possibilità di verificare gli esami di laboratorio ed ogni altro documento relativo ai pazienti allo scopo di verificare l'attendibilità dei dati contenuti nelle schede di raccolta dati (d'ora in poi definite Case Report Forms o CRFs).

La segretezza delle informazioni relative ai pazienti sarà rispettata, in ottemperanza delle vigenti leggi.

in merito alla notifica delle reazioni avverse serie, il Promotore si impegna ad attenersi alle disposizioni di cui all'art. 17 del D. Lgs. n. 211/2003.

ARTICOLO 9 - SOURCE DOCUMENTS E SCHEDE RACCOLTA DATI (CRF)

Il Centro -nella persona dello Sperimentatore- si impegna:

- a compilare, per ogni soggetto che partecipa allo studio, tutte le CRF previste e garantisce espressamente la completezza, l'accuratezza e la veridicità dei dati riportati;
- a conservare e custodire il registro ospedaliero, contenente tutti i codici di identificazione dei soggetti, in un luogo sicuro per quindici (15) anni dalla conclusione dello studio.

ARTICOLO 10 - ISPEZIONE E CONTROLLO DI QUALITÀ

Il presente studio potrà essere sottoposto ad ispezione, in qualunque momento, da parte delle Autorità Sanitarie (Italiane o Straniere) e/o da parte del Promotore o suoi rappresentanti (audit): scopo dell'audit è quello di verificare l'autenticità dei dati raccolti e l'aderenza della ricerca al protocollo di studio.

In conseguenza di ciò i pazienti che parteciperanno allo studio dovranno altresì essere informati dal Centro che i documenti clinici ad essi relativi potrebbero essere ispezionati anche da parte di terzi non espressamente coinvolti nella ricerca.

La segretezza delle informazioni relative ai soggetti sarà rispettata, in accordo con le vigenti disposizioni di legge.

ARTICOLO 11 - NORME APPLICABILI

Lo studio sarà condotto secondo le vigenti disposizioni in materia, nel più scrupoloso rispetto del protocollo, in conformità alle normative nazionali e nel rispetto dei principi etici e deontologici che ispirano l'attività medica, più precisamente dovrà essere svolto nel rispetto della World Medical Association's Declaration of Helsinki,

b) nel caso in cui le suddette irregolarità nella conduzione dello studio siano suscettibili di rettifica, il Promotore potrà a sua discrezione, assegnare un termine di trenta giorni entro i quali il Centro dovrà provvedere alla loro rettifica. Qualora ciò non avvenga nel suddetto termine, lo studio dovrà considerarsi interrotto;

c) nel caso in cui entro 12 mesi dalla data di sottoscrizione del presente contratto il Centro non abbia arruolato nessun paziente valutabile.

Il Promotore inoltre potrà sempre richiedere l'immediata interruzione dello studio e dunque lo scioglimento del presente contratto qualora ciò risultasse necessario nell'interesse della salute e della sicurezza dei soggetti, o come conseguenza di un ordine da parte di un ente governativo o di un tribunale.

Oltre ai casi sopra citati, ciascun contraente potrà recedere dal presente contratto con un preavviso di 30 giorni.

Qualora il Centro receda dal presente contratto, ovvero nel caso in cui le CRF dei soggetti risulteranno non valutabili a causa di violazioni al protocollo, il Promotore verserà il corrispettivo solo per i casi valutabili, sulla base del trattamento effettuato.

Nel caso d'interruzione prematura dello studio per qualunque causa il Centro dovrà immediatamente sospendere la somministrazione del farmaco in studio. Tutte le CRF incomplete dovranno essere completate e restituite al Promotore assieme ad un inventario del farmaco, alle restanti CRF ed al rimanente materiale per lo studio.

ARTICOLO 14- INFORMAZIONI CONFIDENZIALI

Poiché in esecuzione del presente studio sono fornite al Centro delle informazioni confidenziali, (quali ad esempio quelle contenute nel protocollo o nell'IDB), il Centro s'impegna ad esaminare e trattare con la massima segretezza la documentazione ricevuta ed a non rivelarla a terzi, fatta eccezione per le persone indicate nel protocollo o nell'IDB, per le quali la rivelazione è essenziale per lo svolgimento dello studio.

Il Promotore si impegna, per quanto possibile, a supportare il Centro, a fornire elenchi di dati di cui sia in possesso, assistenza editoriale, scrittura di testi scientifici, analisi statistica, grafici e contatti con riviste.

A tale riguardo il Centro si impegna ad inviare al Promotore, almeno trenta giorni prima della comunicazione al pubblico, tutti gli articoli, gli *abstract* e quant'altro, che dovranno essere approvati dal Promotore e la cui pubblicazione dovrà essere concordata da entrambe le parti.

ARTICOLO 17 - VIOLAZIONE AI CRITERI DI ARRUOLAMENTO

Il Centro si impegna ad arruolare nello studio soltanto i soggetti che rispondano ai requisiti di inclusione ed esclusione relativi allo studio stesso, contenuto nel protocollo.

Qualora dei soggetti arruolati non soddisfino i criteri di inclusione ed esclusione, essi dovranno essere immediatamente esclusi dallo studio. In tal caso, in conformità a quanto previsto nell'allegato 1, non vi sarà contributo per tali soggetti.

ARTICOLO 18 - ESCLUSIONE DI RAPPORTO DI IMPIEGO

Nulla nel presente contratto configura un rapporto di impiego tra le parti.

ARTICOLO 19 - INCARICO

Entrambe le parti convengono che il presente contratto implica per il Centro la personale direzione e partecipazione nello studio da parte del Dott**. Luciano Latini.**

Il presente studio non potrà essere affidato dal Centro a terzi senza il consenso scritto del Promotore.

ARTICOLO 20 - LEGGE VIGENTE

Il presente contratto è da considerarsi redatto in conformità con e sottoposto alle vigenti leggi italiane

tel : 0737/639593- 0733/2572667
Fax: 0737/639575
Email: franco.copparo@sanita.marche.it

-per comunicazioni di carattere scientifico:
Dott. Luciano Latini Direttore U.OC. Oncologia (Sperimentatore Principale)
Ospedale Civile di Macerata
Via S. Lucia n. 2
62100 Macerata
Tel: 0733/2572272-2572207
Fax: 0733/2572526
Email: luciano.latini@sanita.marche.it

L'eventuale tolleranza di una delle parti di comportamenti dall'altra posti in essere in violazione delle disposizioni contenute nel presente contratto non costituisce rinuncia ai diritti derivanti dalle disposizioni violate né al diritto di esigere l'esatto adempimento di tutti i termini e condizioni qui previsti.

Le rubriche dei singoli capitoli sono state poste al solo scopo di facilitare la lettura del presente contratto e, pertanto, di esse non dovrà tenersi conto ai fini dell'interpretazione dello stesso.

Il presente contratto (e così i relativi allegati) è redatto e sottoscritto in 3 originali, 2 per il Promotore e 1 per il Centro.

ARTICOLO 22 - FORO COMPETENTE

Qualsiasi controversia dovesse sorgere tra le parti circa la validità, l'interpretazione, l'esecuzione e la risoluzione del presente contratto, sarà attribuita alla competenza del Tribunale di Roma. Le parti sottoscritte concordano le succitate condizioni.

ALLEGATO 1

PROSPETTO ECONOMICO E MODALITÀ DI FATTURAZIONE

Definizioni

Per "Paziente Valido" si intende un paziente che rispetta i criteri di inclusione e di esclusione dello studio, non ha violazioni maggiori di tali criteri ed è stato randomizzato allo studio stesso.

Per "Paziente Completato" si intende un Paziente Valido che ha raggiunto l'endpoint dello studio (Progression-Free Survival, vd. protocollo allegato), o è uscito dallo studio per morte o tossicità intollerabile (vd. Protocollo allegato).

Per "Lost to Follow Up" si intende un paziente Valido ma non Completato.

Per "Screening Failure" si intende un paziente valutato che non rispetta i criteri di inclusione o esclusione e pertanto non può essere arruolato nello studio.

Accordo Economico

Il corrispettivo per la selezione dei pazienti, il loro trattamento e l'accurato inserimento dei dati di studio all'interno della CRF elettronica è pattuito tra le Parti in un rimborso di € 1.000 (Euro mille,00) a Paziente Valido e Completato.

Il Centro maturerà il diritto al pagamento del compenso pattuito nelle seguenti quote:

- il 35% del compenso individuale per Paziente Valido all'arruolamento
- il 35% del compenso individuale per Paziente Valido e Completato al completamento
- il 30% del compenso individuale per Paziente Valido e Completato alla chiusura del Database di studio

Il Promotore liquiderà al Centro le quote di compenso maturate, a consuntivo delle prestazioni effettivamente erogate, con la seguente tempistica:

- Al 20% di pazienti totali di studio arruolati (N=120)
- Al 40% di pazienti totali di studio arruolati (N=240)
- Al 60% di pazienti totali di studio arruolati (N=360)
- Al 80% di pazienti totali di studio arruolati (N=480)
- Al 100% di pazienti totali di studio arruolati (N=600)
- Al 100% di pazienti totali di studio completati (N=600)
- Alla chiusura del Database di studio

REGIONE MARCHE

Numero	115/AV3
Data	04/02/2016

DETERMINA N. 115/AV3 DEL 04/02/2016

Autorizzazione allo Studio strategico di Erbitux nel cancro del colon retto metastatico: Studio di fase III randomizzato a due bracci con Folfiri + Cetuximab -codice: ERMES - Sperimentatore Dott. Luciano Latini.

PUBBLICAZIONE:

dal 04/02/2016 al 18/02/2016

ESECUTIVITA':

- La Determina è stata dichiarata immediatamente esecutiva il 04/02/2016
- La Determina è esecutiva il _____ (dopo il 10° giorno della pubblicazione)

Determina pubblicata sulla Extranet SI [X] NO [ ]

Certificato di pubblicazione

Si attesta che del presente atto è stata disposta la pubblicazione all'Albo Pretorio in data odierna, per quindici giorni consecutivi.

IL FUNZIONARIO INCARICATO

04/02/2016 Stefania Scarponi

Collegio Sindacale: inviata con nota del 4·2·2016

Atto soggetto al controllo della Regione: SI [ ] NO [X]

Inviato con nota n. _____ del _____