

**DETERMINA DEL DIRETTORE DELLA
AREA VASTA N. 5**

N. 188/AV5 DEL 20/02/2018

Oggetto: Autorizzazione dello Studio Clinico “LLC1215” proposto dalla Fondazione GIMEMA ONLUS, da effettuare presso l’U.O.C. di Ematologia della Area Vasta 5.

**IL DIRETTORE DELLA
AREA VASTA N. 5**

- . . . -

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 Bilancio in riferimento al bilancio annuale di previsione;

- D E T E R M I N A -

- di autorizzare l’esecuzione dello Studio clinico “LLC1215” richiesto dalla Fondazione Italiana Linfomi - ONLUS, presso la U.O. di Ematologia dell’ Ospedale Mazzoni, nelle modalità tutte previste nella relativa convenzione tra le parti;
- di dare atto che, per lo Studio in parola, non è previsto alcun compenso per gli sperimentatori, né alcun costo a carico dell’Amministrazione;
- di trasmettere copia del presente atto, per l’esecuzione e quant’altro di competenza, alla Segreteria Comitato Etico Asur nonché al Collegio Sindacale a norma dell’art. 17 della L.R. 26/96 e s.m..

**IL DIRETTORE DI AREA VASTA 5
(Avv. Giulietta Capocasa)**

La presente determina consta di n. 11 pagine, di cui 8 di allegato.

- DOCUMENTO ISTRUTTORIO -

U.O.C. URP E QUALITA'

Riferimenti Normativi

- Decreto Legislativo n. 211 del 24/06/2003, ad oggetto: *“Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”*;
- Decreto del Ministero della Salute del 12/05/2006, ad oggetto *“Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali”*;
- Decreto Legislativo n. 200 del 6/11/2007, ad oggetto: *“Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali”*;
- Legge n. 189 del 8/11/2012 (c.d. Riforma Balduzzi), ad oggetto: *“Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute”*;
- Delibera di Giunta Regione Marche n.244 del 20/3/2017, ad oggetto: *“Disposizioni concernenti i Comitati Etici della regione Marche, revoca della n.1104 del 29/9/2014 “DL n. 158/2012 Disposizioni concernenti il Comitato Etico regionale (CER) delle Marche”*;

Motivazioni

Il Decreto del Ministero della Salute del 12.5.2006 detta disposizioni in merito ai requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Con determina del Direttore Generale dell'Asur n. 3 del 3.1.2008, in applicazione del citato Decreto Ministeriale, si è provveduto all'istituzione e costituzione del comitato etico dell'Asur ed all'approvazione del relativo statuto.

Il Dr. Piero Galieni, Direttore dell'U.O.C. di Ematologia di Area Vasta 5, in data 12/6/2016, ha chiesto l'autorizzazione della Direzione ed il parere del Comitato Etico Regionale per partecipare allo Studio Clinico LLC1215, avviato dalla Fondazione GIMEMA ONLUS.

Il Dr. Piero Galieni, Direttore Medico della UO di Ematologia ha inviato domanda di autorizzazione aziendale e richiesta di parere al CERM, rispetto allo studio in parola, dalla quale risulta che:

- lo studio decorrerà dalla data di autorizzazione e terminerà presumibilmente il 21/2/2020;
- lo sperimentatore principale è il Dott. Piero Galieni, insieme alla Dr.ssa Paola Picardi;
- saranno arruolati n. 2 pazienti;
- l'impegno è quantizzato in n. 2 ore per paziente;
- non è previsto alcun compenso per gli sperimentatori, né alcun costo a carico dell'Amministrazione;

Il Comitato Etico Regionale Marche ha proceduto, nella seduta del 14/12/2017, all'accettazione del parere unico in merito allo studio in oggetto, come da verbale trasmesso con nota ASUR prot. n. 35585 del 15/12/2017.

Si ritiene, pertanto, di poter procedere ad autorizzare l'esecuzione dello studio in oggetto, tenuto conto che:

- a) lo studio sarà condotto nel pieno rispetto della dichiarazione di Helsinki ed in conformità alle norme di buona

pratica clinica (D.M. 27.4.1992 pubblicato sulla G.U. Suppl. n. 139 del 15.6.92), al D.M. 12.5.2006 ed alle relative Linee guida di cui alla determina DG Asur n. 3/2008;

- b) per la conduzione dello studio suddetto non è previsto alcun compenso per gli sperimentatori né alcun costo a carico dell'Amministrazione;

Per le considerazioni sopra esposte,

SI PROPONE

- di autorizzare l'esecuzione dello Studio clinico "LLC1215" richiesto dalla Fondazione Italiana Linfomi - ONLUS, presso la U.O. di Ematologia dell'Ospedale Mazzoni, nelle modalità tutte previste nella relativa convenzione tra le parti;
- di dare atto che, per lo Studio in parola, non è previsto alcun compenso per gli sperimentatori, né alcun costo a carico dell'Amministrazione;
- di trasmettere copia del presente atto, per l'esecuzione e quant'altro di competenza, alla Segreteria Comitato Etico Asur nonché al Collegio Sindacale a norma dell'art. 17 della L.R. 26/96 e s.m..

Il Responsabile fase Istruttoria
(Dr.ssa Sonia Izzi)

Il Dirigente f.f.
U.O.C. URP e Qualità
(Dott. Cesare Milani)

Il Responsabile del Procedimento
(Massimo Lauri)

ATTESTAZIONE DEL DIRIGENTE /RESPONSABILE DELL'U.O. ECONOMICO FINANZIARIA

Il sottoscritto, vista la dichiarazione espressa dal Responsabile del Procedimento, attesta che il presente atto non comporta oneri a carico del Budget.

Il Dirigente ff
U.O.C. Attività Economiche e Finanziarie
(Dott. Cesare Milani)

- ALLEGATI -

. n. 1 convenzione tra le parti.

CONVENZIONE

tra

La Fondazione GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto) Franco Mandelli ONLUS, (in seguito definita "Fondazione") (C.F. 97154650580) con sede legale in Roma alla Via Casilina, 5, in persona del Presidente e legale rappresentante *pro tempore*, il Professor Franco Mandelli.

e

L'Azienda ASUR Marche - Area Vasta n. 5 con sede legale in Via degli Iris - 63100 Ascoli Piceno C.F. 02175860424, in persona del Direttore di Area Vasta Avv. Giulietta Capocasa,

Tutte e due insieme di seguito "le Parti"

PREMESSO CHE

- A) la Fondazione intende condurre la Sperimentazione Clinica "*A Phase II study of the combination of Ofatumumab and Ibrutinib followed by allogeneic bone marrow transplant or consolidation for pretreated high risk patients with Chronic Lymphocytic Leukemia*" - Studio GIMEMA LLC1215 EudraCT number 2015-000684-13 secondo le modalità di cui al relativo protocollo scientifico (di seguito "Sperimentazione");
- B) Detta Sperimentazione, multicentrica, è finalizzata al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria e non a fini industriali, coerentemente con quanto previsto dal D.M. Salute 17/12/2004;
- C) In virtù della richiamata normativa la Fondazione ha proposto al Centro Sperimentale del Dipartimento Area Medica - Presidio Ospedaliero "C. e G.Mazzoni" di Ascoli Piceno (ASUR Marche - Area Vasta n. 5) di partecipare alla Sperimentazione, come descritta nell'indicato protocollo scientifico;
- D) L' Azienda è dotata delle necessarie strutture per l'esecuzione della parte di Sperimentazione affidatale;
- E) Lo Sperimentatore principale Dott. Piero Galieni ha dichiarato la propria disponibilità a svolgere la Sperimentazione in conformità alle norme di Buona Pratica Clinica, in particolare con l'accettazione delle procedure di verifica, audit ed ispezione;
- F) Gli sperimentatori coinvolti nello studio hanno assunto l'obbligo di condurre la Sperimentazione in conformità all'indicata normativa nonché con tutte le previsioni vigenti in materia;

- G) Il Comitato Etico del Centro Coordinatore ha rilasciato Parere Unico favorevole in data 21/09/2015;
- H) l'AIFA ha autorizzato la Sperimentazione ai sensi del D. Lgs. 211/2003;
- D) Il Comitato Etico Regionale (C.E.R.) delle Marche ha espresso parere favorevole alla esecuzione della Sperimentazione in data 23 Novembre 2017 e pertanto l'Azienda ha autorizzato l'esecuzione della stessa.
- L) La presente convenzione non configura alcun tipo di rapporto né di lavoro subordinato, né di lavoro autonomo con gli Sperimentatori coinvolti nella Sperimentazione, che sono e restano alle dipendenze dell'Azienda ed hanno in esso il proprio unico referente contrattuale.

* * *

Tutto ciò premesso, si conviene e si stipula quanto segue:

Art.1 (premesse)

Le premesse fanno parte integrante della presente convenzione.

Art. 2 (definizioni)

Centro Sperimentale: Luogo/luoghi dove vengono effettivamente condotte le attività collegate allo studio.

Paziente: un individuo che partecipa ad uno studio clinico secondo quanto riportato nel protocollo scientifico.

Sperimentazione Clinica: una Sperimentazione su soggetti umani intesa ad identificare o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di un prodotto in Sperimentazione; e/o identificare ogni reazione avversa ad un prodotto in Sperimentazione; e/o studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo ed l'eliminazione di un prodotto in Sperimentazione con l'obiettivo di valutarne sicurezza e/o efficacia.

Sperimentatore Principale: la persona responsabile della conduzione dello studio clinico presso un Centro Sperimentale.

Trattamento dati: qualunque operazione o complesso di operazioni, effettuati anche senza l'ausilio di strumenti elettronici, concernenti la raccolta, la registrazione, l'organizzazione, la conservazione, la consultazione, l'elaborazione, la modificazione, la selezione, l'estrazione, il raffronto, l'utilizzo, l'interconnessione, il blocco, la

comunicazione, la diffusione, la cancellazione e la distruzione di dati, anche se non registrati in una banca di dati.

Titolare del Trattamento dati: la persona fisica, la persona giuridica, la pubblica amministrazione e qualsiasi altro ente, associazione od organismo cui competono, anche unitamente ad altro titolare, le decisioni in ordine alle finalità, alle modalità del trattamento di dati personali e agli strumenti utilizzati, ivi compreso il profilo della sicurezza.

Responsabile del Trattamento dati: la persona fisica, la persona giuridica, la pubblica amministrazione e qualsiasi altro ente, associazione od organismo preposti dal titolare al trattamento di dati personali.

Dato personale: qualunque informazione relativa a persona fisica, identificata o identificabile, anche indirettamente, mediante riferimento a qualsiasi altra informazione, ivi compreso un numero di identificazione personale.

Dati sensibili: i dati personali idonei a rivelare l'origine razziale ed etnica, le convinzioni religiose, filosofiche o di altro genere, le opinioni politiche, l'adesione a partiti, sindacati, associazioni od organizzazioni a carattere religioso, filosofico, politico o sindacale, nonché i dati personali idonei a rivelare lo stato di salute e la vita sessuale.

Monitor: una persona responsabile dell'attività di Monitoraggio intesa come la supervisione dell'andamento di uno studio clinico per garantire che questo venga effettuato, registrato e relazionato in osservanza del protocollo, delle Procedure Operative Standard (SOP), della GCP e delle disposizioni normative applicabili.

Protocollo scientifico: il documento che descrive l'obiettivo, la progettazione, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione di uno studio. Il termine protocollo indica sia il protocollo che i suoi emendamenti.

Schede Raccolta Dati: un documento su supporto cartaceo, ottico, oppure elettronico progettato per registrare tutte le informazioni richieste dal protocollo relativamente a ciascun partecipante allo studio.

Farmaco sperimentale: una forma farmaceutica di un principio attivo o placebo che viene sperimentata oppure impiegata come riferimento in uno studio clinico, compreso un prodotto autorizzato alla commercializzazione, qualora esso venga impiegato o formulato o confezionato in modo diverso da quello autorizzato, oppure qualora venga utilizzato per un'indicazione diversa da quella approvata, o sia impiegato allo scopo di ottenere ulteriori informazioni su di un uso approvato.

Comitato Etico: una struttura indipendente costituita da medici e membri non medici con la responsabilità di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti coinvolti in uno studio clinico e di fornire pubblica garanzia di tale protezione.

Autorità Competente: Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Writing committee: un comitato costituito da medici afferenti alla Fondazione, responsabili di garantire la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che prendono

parte ad uno studio clinico, attraverso l'approvazione e la revisione costante del protocollo dello studio e dei suoi emendamenti, oltre che dei metodi e del materiale da utilizzare per ottenere e documentare il consenso informato dei soggetti coinvolti nello studio.

Normativa di riferimento: a titolo meramente esemplificativo e non esaustivo, D.M. Salute 15/07/1997, D. Lgs. 24/06/2003, D. Lgs. 30/06/2003, D.M. Salute 17/12/2004, D.M. Salute 21/12/2007, Determina AIFA 20/03/2008, Deliberazione Garante Privacy 24/07/2008, D.M. Salute 14/07/2009, D.M. Salute 08/02/2013 e s. m. i. .

Art. 3 (incarico)

La Fondazione affida all'Azienda, che accetta, l'esecuzione dello studio clinico in premessa, per la parte di propria competenza.

Art. 4 (Arruolamento)

1. Presso il Centro Sperimentale dell'Azienda saranno arruolati circa n. 2 pazienti per anno, salva la facoltà di arruolare più o meno pazienti trattandosi di Sperimentazione multicentrica ad arruolamento competitivo. Il reclutamento continuerà in ogni caso fino al raggiungimento del numero globale di pazienti previsti dal Protocollo, salvo diversa comunicazione in corso di studio. Il numero complessivo massimo, tra tutti i centri partecipanti in Italia, sarà di n. 80 pazienti.

2. La Fondazione comunicherà tempestivamente per iscritto allo Sperimentatore principale la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di pazienti complessivamente richiesto o per scadenza dei tempi previsti e lo Sperimentatore principale sarà quindi tenuto a svolgere la Sperimentazione solo su quei pazienti già arruolati alla data di detta comunicazione.

Art. 5 (decorrenza e durata)

1. La presente convenzione entra in vigore dalla data della sua sottoscrizione ed avrà durata pari al tempo necessario al completamento della Sperimentazione stessa, come stimata nel protocollo scientifico o come successivamente accertata.

Art. 6 (dati personali e titolare del trattamento)

1. Con riferimento al trattamento dati personali e sensibili dei pazienti, le Parti prendono atto e dichiarano di adeguarsi al D. Lgs. 196/2003 ed alle "*Linee Guida per i trattamenti di dati personali nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali*" emanate dal Garante in data 24.07.2008 (pubblicate, in G.U. n. 190 del 14.08.2008). Resta pertanto inteso che ciascuno per gli ambiti di propria competenza, rivestirà la natura di titolare del trattamento e segnatamente:

a) Titolare del trattamento dei suddetti sarà l'Azienda, che compirà ogni operazione di trattamento per il tramite dello Sperimentatore principale, nominato Responsabile del trattamento, in conformità alla Legislazione sulla Tutela dei Dati (art. 29 D. Lgs. 196/2003);

b) parimenti, Titolare del trattamento sarà la Fondazione, nell'ambito dei trattamenti che allo stesso competono.

2. La Fondazione non avrà accesso ai dati di cui al precedente comma 1, atteso che tutte le informazioni saranno rese alla stessa in forma anonima, senza possibilità alcuna di risalire all'identità del paziente salvo le ipotesi specifiche in cui si renda necessario per la stessa procedere, direttamente o tramite monitor esterno, alla verifica dei dati.

Art.7 (esecuzione della Sperimentazione)

1. La Sperimentazione dovrà essere condotta in piena conformità alle disposizioni vigenti in materia in conformità al protocollo scientifico.

2. Ai fini dell'esecuzione della Sperimentazione, la Fondazione si impegna a fornire gratuitamente le schede per la raccolta dei dati, nonché i farmaci sperimentali Ibrutinib ed Ofatumumab etichettati secondo le indicazioni di legge, che verranno forniti, rispettivamente, dalle Aziende Janssen-CILAG SPA e Novartis FARMA S.p.a.

3. L'Azienda utilizzerà il farmaco indicato esclusivamente ai fini della Sperimentazione, impegnandosi a distruggere i volumi residuali al termine della Sperimentazione stessa a propria cura e spese. La farmacia (*o la struttura preposta*) dell'Azienda assicura l'idonea conservazione dei prodotti da sperimentare adottando tutte le necessarie misure.

4. L'Azienda s'impegna ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del Comitato Etico.

5. L'Azienda si obbliga a tenere informati costantemente la Fondazione 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.

6. La documentazione inerente alla Sperimentazione che rimarrà in possesso dell'Azienda dovrà essere conservata per il periodo previsto dalla normativa di riferimento.

Art.8

(ambito di comunicazione dei dati)

1. L'Azienda, nella persona dello Sperimentatore principale e dei suoi collaboratori, si impegna a non divulgare a terzi, non autorizzati per iscritto dalla Fondazione, salvo quanto specificato nel comma successivo, i risultati ottenuti nel corso della sperimentazione ed ogni altra informazione correlata alla Sperimentazione.

2. La divulgazione dei dati dovrà avvenire secondo quanto previsto dalla normativa di riferimento. La Fondazione notificherà una sintesi dei dati della Sperimentazione tramite l'Osservatorio delle Sperimentazioni cliniche di AIFA.

3. La pubblicazione da parte dello Sperimentatore principale potrà avvenire solo dopo la pubblicazione principale, secondo quanto definito nel protocollo scientifico approvato dal Comitato Etico e dall'Autorità Competente, effettuata dai membri del *Writing Committee*, o da terzo da questi designato.

4. Al solo fine di proteggere eventuali informazioni riservate, ma soprattutto di garantire una corretta esposizione e divulgazione dei risultati della Sperimentazione – che possono essere “falsati” in analisi condotte su gruppi parziali di casi appartenenti ad un singolo Centro Sperimentale, spesso non sufficienti a garantire una corretta analisi statistica secondo quanto previsto dal protocollo - lo Sperimentatore Principale dovrà inviare il manoscritto alla Fondazione prima della sua sottomissione per la pubblicazione. La Fondazione avrà 60 giorni (silenzio – assenso), dal ricevimento del manoscritto, durante i quali potrà suggerire modifiche. In tal caso, lo Sperimentatore principale sarà tenuto comunque a riportare modifiche e integrazioni apportate dalla Fondazione laddove i dati del primo siano incoerenti con l'andamento generale dello studio. Le Parti provvederanno a citare il contributo fornito nelle rispettive pubblicazioni.

Art.9

(responsabilità civile ed Assicurazione)

La Fondazione dichiara di essere munita di idonea polizza assicurativa ai sensi del D.M. 14.7.2009.

Art. 10

(risoluzione e recesso)

1. Qualora una delle Parti si renda inadempiente di una delle obbligazioni di cui alla presente convenzione e non ponga rimedio a tale inadempimento entro 30 giorni dal ricevimento della diffida ad adempiere trasmessa a mezzo raccomandata A.R., ai sensi e per gli effetti dell'art. 1454 c.c., la presente convenzione s'intenderà risolta di diritto ai sensi e per gli effetti dell'art. 1456 c.c.

2. La Fondazione, laddove venga meno l'interesse scientifico alla prosecuzione dello studio, potrà recedere dalla presente convenzione prima della scadenza mediante raccomandata A.R. almeno 30 giorni prima.

3. Resta inteso che in tutte le ipotesi di cessazione anticipata della presente convenzione, le Parti si impegnano fin d'ora a garantire che tutti i pazienti già arruolati possano correttamente completare la loro cura secondo quanto previsto dal Protocollo, senza alcun pregiudizio alla loro salute.

Art. 11
(proprietà dei dati e dei risultati)

Tutti i dati privi di elementi identificativi e quanto prodotto in relazione alla Sperimentazione, incluse tutte le schede raccolta dati, la documentazione, le informazioni, i materiali ed i risultati in qualsiasi forma generati nel corso dell'esecuzione della Sperimentazione, sono di proprietà della Fondazione.

Art.12
(modifiche)

Eventuali modifiche alla presente convenzione potranno essere apportate per iscritto, previo accordo tra le Parti contraenti.

Art.13
(registrazione)

La presente convenzione è soggetta a registrazione solo in caso d'uso effettuata a cura e spese della parte che ne farà richiesta.

Art. 14
(disciplina applicabile e foro competente)

1. Per quanto non espressamente previsto dalla presente convenzione, il rapporto fra le Parti è disciplinato dal codice civile, nonché dalle vigenti disposizioni legislative e/o regolamentari in quanto applicabili.

2. Il Foro competente in via esclusiva a giudicare eventuali controversie è quello di Roma.

Art. 15
(articoli 1341 e 1342 del Codice Civile)

Le Parti si danno reciprocamente atto e riconoscono che ogni singola clausola della presente convenzione è stata debitamente redatta, compresa ed accettata da ciascuna parte quale risultato di giuste e reciproche negoziazioni, di conseguenza non sono applicabili gli articoli 1341 e 1342 del Codice Civile.

Il presente atto viene firmato dalle Parti contraenti e sottoscritto per consenso dallo Sperimentatore Principale.

Letto, confermato e sottoscritto.

(città) **Ascoli Piceno.**

IL DIRETTORE di
Area Vasta n. 5
(Avv. Giulietta Capocasa)

LO SPERIMENTATORE PRINCIPALE
Dott. Piero Galieni

IL LEGALE RAPPRESENTANTE
Fondazione GIMEMA
Prof. Franco MANDELLI
FONDAZIONE


IL VICEPRESIDENTE
Prof. Sergio Amadori
