




AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Deliberazione n. 1159

del 31/08/2023

Addendum n. 1 alla convenzione economica tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'UOC di Gastroenterologia e la Società GlaxoSmithKline S.p.A. per la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di Fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con bepirovirsen in partecipanti con infezione cronica da virus dell'epatite B negativi per HBeAg trattati con analoghi nucleosidici o nucleotidici (B-Well 2)" Codice Prot. 219288 Codice Eudract: 2022-002268-53 - Sperimentatore: Prof. Vito Di Marco.

DIREZIONE GENERALE	Area Gestione Economico - Finanziaria
Il Responsabile dell'Ufficio atti deliberativi  Grazia Scalici	Autorizzazione spesa n. Del Conto di costo _____ NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di contabilità Il Responsabile dell'Area Gestione Economico - Finanziaria

Ai sensi del DPR n. 445/2000 e ss.mm.ii. e la Legge 241/90 e ss.mm.ii. e L.R. 7/2019, il sottoscritto attesta la regolarità della procedura seguita e la legalità del presente atto, nonché l'esistenza della documentazione citata e la sua rispondenza ai contenuti esposti.

Il Responsabile proponente

Il Commissario Straordinario

Dott. Maurizio Montalbano

nominato con D. A. n. 19/2023 del

09 maggio 2023 prorogato con DA n. 28 del 29-06-2023

Con l'intervento, per il parere prescritto dall'art. 3 del D.L.vo n. 502/92

così come modificato dal D.L.vo n. 517/93 e dal D.L.vo n. 229/99

del Direttore Amministrativo Dott. Arturo Caranna

e del Direttore Sanitario Dott. Gaetano Cimò

Svolge le funzioni di segretario verbalizzante

Sig.ra Grazia Scalici



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Delibera n. 1159 del 31/08/2023

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

- PRESO ATTO** che presso l'AIFA è stato istituito il Centro di Coordinamento nazionale dei Comitati Etici Territoriali e ricostituito con il Decreto del Ministro della Salute del 27/05/2021, garante dell'omogeneità delle procedure e del rispetto dei termini temporali;
- PRESO ATTO** dell'entrata in vigore in data 31/01/2022 del nuovo Regolamento (EU) n. 536/2014 del Parlamento Europeo sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano;
- VISTI** il Decreto 26 gennaio 2023 recante: "individuazione di quaranta comitati etici territoriali (di seguito indicato con DM 40 CET);
- il Decreto del 27 gennaio 2023, del Ministero della Salute recante misure relative all'individuazione e competenze dei Comitati Etici Territoriali;
- il Decreto 30 gennaio recante "determinazione della tariffa unica per le sperimentazioni cliniche, del gettone di presenza e del rimborso spese per la partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, dei comitati etici territoriali e dei comitati etici a valenza nazionale";
- il Decreto 30.01.2023 recante: "definizione dei criteri per la composizione e il funzionamento dei comitati etici territoriali";
- PRESO ATTO** che, con delibera n. 916 del 30/06/2023 e ss.mm.ii., è stato istituito il CET (Comitato Etico Territoriale) e la Segreteria Tecnico Scientifica, in applicazione al Decreto Regionale n. 541/2023;
- che con delibera n. 1017 del 19.07.2023 è stato istituito il CEL Palermo 1 (Comitato Etico Locale Palermo 1);
- che con delibera n. 1072 del 03.08.2023 e' stato recepito il D.A. dell'Assessorato Salute RS n. 746 del 25.07.2023;
- VISTA** la delibera n.532 del 21/04/2023 di sottoscrizione della convenzione economica tra l'A.O.U.P. "P. Giaccone" e la Società GlaxoSmithKline S.p.A. per la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di Fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con bepirovirsen in partecipanti con infezione cronica da virus dell'epatite B negativi per HBeAg trattati con analoghi



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

nucleosidici o nucleotidici (B-Well 2)" Codice Prot. 219288 Codice Eudract : 2022-002268-53 - Sperimentatore: Prof. Vito Di Marco.

- PRESO ATTO** che in data 24/05/2023 il Comitato Etico Milano Area 1 ha approvato l'emendamento 039029-IT al protocollo e autorizzato da AIFA in data 13/06/2023 ;
- CONSIDERATO** che a seguito dell'emendamento si è reso necessario, modificare la convenzione economica originale sostituendo nella sua interezza l'articolo 2.6, l'articolo 6.1 e le parti A1, A2, A3 dell'allegato A del contratto per includere nella sperimentazione anche partecipanti con infezione cronica da HBV HbeAg positiva ;
- SENTITO** il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario così come prescritto dall'art. 3 del D.L.vo n. 502/92, così come modificato dal D.L. n. 517/93 e dal D.Lvo 229/99;

Per i motivi in premessa citati che qui si intendono ripetuti e trascritti

DELIBERA

Di procedere alla sottoscrizione dell' Addendum n. 1 alla convenzione economica tra l'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico e per essa l'UOC di Gastroenterologia e la Società GlaxoSmithKline S.p.A. per la conduzione della sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di Fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con bepirovirsen in partecipanti con infezione cronica da virus dell'epatite B negativi per HBeAg trattati con analoghi nucleosidici o nucleotidici (B-Well 2)" Codice Prot. 219288 Codice Eudract: 2022-002268-53 - Sperimentatore: Prof. Vito Di Marco.

L'Addendum n. 1 è allegato alla presente per farne parte integrante.

Il Direttore Sanitario
Dott. Gaetano Cimò

Il Direttore Amministrativo
Dott. Arturo Caranna

Il Commissario Straordinario
Dott. Maurizio Montalbano



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Il Segretario Verbalizzante
Grazia Scalici

PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione, per gli effetti dell'art. 53 comma 2 L.R. n. 30 del 03/11/1993, in copia conforme all'originale, è stata pubblicata in formato digitale all'albo informatico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico a decorrere dal giorno 03/09/2023 e che nei 15 giorni successivi:

- non sono pervenute opposizioni
- sono pervenute opposizioni da _____

Il Funzionario Responsabile

Notificata al Collegio Sindacale il _____

DELIBERA NON SOGGETTA AL CONTROLLO

Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4, comma 8 della L. n. 412/1991 e divenuta:

ESECUTIVA

- Decorso il termine (10 giorni dalla data di pubblicazione ai sensi dell'art. 53, comma 6, L.R. n. 30/93
- Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4 comma 8, della L. n. 412/1991 e divenuta:

IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA

Ai sensi dell'art. 53, comma 7, L.R. 30/93

Il Funzionario Responsabile

ESTREMI RISCONTRO TUTORIO

- Delibera trasmessa, ai sensi della L.R. n. 5/09, all'Assessorato Regionale Salute in data _____ prot. n. _____

SI ATTESTA

Che l'Assessorato Regionale Salute, esaminata la presente deliberazione:

- Ha pronunciato l'approvazione con atto prot. n. _____ del _____ come da allegato
- Ha pronunciato l'annullamento con atto prot. n. _____ del _____ come da allegato
- Delibera divenuta esecutiva con decorrenza del termine previsto dall'art. 16 della L. R. n. 5/09 dal _____

Il Funzionario Responsabile

**Addendum 1 al CONTRATTO PER LO SVOLGIMENTO DI SPERIMENTAZIONE
CLINICA**

219288 (BWELL-2)

tra

Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo (d'ora innanzi denominato/a "Ente"), con sede legale in Palermo Via del Vespro 129 C.F. e P. IVA n. 05841790826, in persona del Legale Rappresentante, Dott. Maurizio Montalbano, in qualità di Commissario straordinario munito di idonei poteri di firma del presente atto)

E

GlaxoSmithKline S.p.A., con sede Legale in Verona, Viale dell'Agricoltura, 7, capitale Sociale € 65.250.000,00 int. versato, società unipersonale sottoposta all'attività di direzione e coordinamento di GlaxoSmithKline plc, n. di iscrizione al Registro delle Imprese di Verona, Codice Fiscale e Partita I.V.A.: 00212840235, in persona del Dr. Roberto Vallalta, in qualità di procuratore speciale e di Clinical Operations Director (di seguito "GSK"), che in forza di mandato del 25.08.2022, nell'ambito di un contratto intercompany per la prestazione di servizi avente a oggetto l'esecuzione della sperimentazione clinica, agisce in nome proprio e per conto del Promotore della sperimentazione GlaxoSmithKline R&D Limited, con sede legale in 980 Great West Road, Brentford Middlesex, TW8 9GS United Kingdom, , P. IVA n. GB239820839 (d'ora innanzi denominato "Promotore"), e garantisce che il Promotore provvederà all'adempimento delle obbligazioni previste nel presente addendum
Di seguito collettivamente "le Parti"

Premesso che

- a) In data 20/04/2023 le Parti hanno sottoscritto un contratto (si seguito "Contratto") per la conduzione della Sperimentazione Clinica dal titolo: "Studio di Fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con bepirovirsen in partecipanti con infezione cronica da virus dell'epatite B negativi per HBeAg trattati con analoghi nucleosidici o nucleotidici(B-Well 2) ", Codice Protocollo 219288, EudraCT N. 2022-002268-53;
- b) In data 24/05/2023 il Comitato Etico Milano Area 1 ha approvato l'Emendamento 039029-IT e aggiunta centri al protocollo 219288. L'emendamento 01 al protocollo 219288 si è reso necessario a seguito della richiesta di FDA di includere partecipanti con infezione cronica da HBV HbeAg positiva, di aumentare la frequenza del monitoraggio dopo la cessazione di NA e di scambiare gli endpoint primari con i secondari. L'Emendamento è stato autorizzato da AIFA in data 13/06/2023.
- c) In virtù di ciò si rende necessario modificare pagina 1, l'articolo 2, l'articolo 6 e le parti A1, A2 e A 3 dell'allegato A del Contratto
- d) Tale Addendum 1 al Contratto verrà considerato parte integrante del Contratto che rimarrà, dunque, invariato per le restanti parti.

Tutto ciò premesso, con la presente si conviene che il contratto verrà modificato come di seguito riportato:

A pagina 1 il titolo del protocollo viene sostituito dal seguente :

"Studio di Fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con bepirovirsen in partecipanti con infezione cronica da virus dell'epatite B trattati con analoghi nucleosidici o nucleotidici (B-Well 2) "

Il comma a) delle Premesse a pag. 1 viene integralmente sostituito con il seguente:

- a. è interesse del Promotore effettuare la sperimentazione clinica dal titolo: "Studio di Fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con bepirovirsen in partecipanti con infezione cronica da virus dell'epatite B trattati con analoghi nucleosidici o nucleotidici (B-Well 2)" (di seguito "Sperimentazione"), avente ad oggetto il Protocollo 219288 Emendamento 01 del 20/03/2023 e suoi successivi emendamenti debitamente approvati (di seguito "Protocollo"), codice EudraCT n. 2022-002268-53 presso l'Ente, sotto la responsabilità del Prof. Vito Di Marco, in qualità di Responsabile scientifico della sperimentazione oggetto del presente Contratto (di seguito "Sperimentatore principale"), presso UO Gastroenterologia - Malattie del Fegato (di seguito "Centro di sperimentazione");

Art. 2 – Oggetto

Il comma 2.6 viene integralmente sostituito dal seguente:

2.6 Poiché la Sperimentazione prevede l'arruolamento competitivo dei pazienti, è prevista da parte dell'Ente l'inclusione di circa 4 soggetti, con il limite del numero massimo di 900 pazienti candidabili alla Sperimentazione a livello globale e dei termini previsti dal Promotore.

Il periodo previsto di inclusione è suscettibile di modifiche in funzione del suo andamento anche a livello internazionale. Al raggiungimento del numero totale dei pazienti previsti per l'intera Sperimentazione, l'inclusione di ulteriori pazienti verrà automaticamente chiusa, indipendentemente dal numero di pazienti inclusi presso l'Ente, a eccezione dei pazienti che hanno già fornito il loro consenso a partecipare alla Sperimentazione, a meno che essi stessi non ritirino il consenso. GSK provvederà a inviare all'Ente adeguata e tempestiva comunicazione.

Art. 6 – Corrispettivo

Il comma 6.1 viene integralmente sostituito dal seguente:

6.1 Il corrispettivo pattuito per paziente eleggibile, valutabile e completato secondo il Protocollo e per il quale è stata compilata validamente la relativa CRF/eCRF e le cui queries siano state correttamente risolte, comprensivo di tutte le spese sostenute dall'Ente per l'esecuzione della presente Sperimentazione e dei costi a

compensazione di tutte le attività ad essa collegate, è pari ad € 15.660,00 + IVA per paziente e (complessivi € 62.640,00+ IVA per n. 4 pazienti), come meglio dettagliato nel Budget qui allegato (Allegato "A" parte 1).

ALLEGATO A – BUDGET ALLEGATO ALLA CONVENZIONE ECONOMICA

Le parti A1 e A2 dell'Allegato A vengono integralmente sostituite con le seguenti:

Si riportano di seguito indicazioni schematiche sulle informazioni da includere nel Budget allegato alla convenzione economica.

A1 - Estremi di riferimento della Sperimentazione

- Titolo Protocollo, Studio di Fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con bepirovirsen in partecipanti con infezione cronica da virus dell'epatite B trattati con analoghi nucleosidici o nucleotidici (B-Well 2)
- Numero Eudract (se applicabile), 2022-002268-53
- Fase dello studio (se applicabile), III
- Codice Protocollo-219288 Emendamento 01 del 20 marzo 2023
- Promotore, GSK Research & Development Limited, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, UK
- Richiedente: GlaxoSmithKline SpA : Viale dell'Agricoltura, 7 -37135 Verona, Dr.ssa Emanuela Mrak, tel.+393425165727 , emanuela.m.mrak@gsk.com
- Sperimentatore Principale Prof. Vito Di Marco, AOU Policlinico P. Giaccone, UO Gastroenterologia - Malattie del Fegato, Piazza delle cliniche, 2 – 90127 Palermo, tel. 00393488027008, vito.dimarco@unipa.it
- Numero di pazienti previsti a livello internazionale (900), nazionale (30) e nel centro (4). Arruolamento di tipo competitivo.
- Durata dello studio: 3 anni, 4 mesi, 1 giorno

A2 - Oneri e compensi

Parte 1 - Oneri fissi e Compenso per paziente incluso nello studio

- Fornitura del/i Medicinale/i Sperimentale/i e/o di ogni altro materiale in sperimentazione o necessario allo svolgimento della stessa affinché non vi sia aggravio di costi a carico del S.S.N. (kit diagnostici, dispositivi medici, ecc.). Si precisa che la soluzione salina utilizzata come placebo verrà fornita dalla Farmacia Ospedaliera dell'Ente ed è già rimborsata da GSK all'interno del costo visita corrispondente.
- Compenso per il Centro sperimentale a paziente completato comprensivo della quota di overheads è di 15.660,00 (quindicimilaseicentossessanta/00) + IVA, cifra comprensiva di tutti i costi relativi agli esami ed alle attività previste dal protocollo, risultante dalla somma delle seguenti voci:

Fase	Visita	Corrispettivo in Euro
Screening	Screening Part 1	285,00
Screening	Screening Part 2	745,00

Treatment	D1, W1	698,00
Treatment	D4, W1	328,00
Treatment	D8, W2	378,00
Treatment	D11, W2	328,00
Treatment	D15, W3	448,00
Treatment	D22, W4	398,00
Treatment	D29, W5	468,00
Treatment	D36, W6	378,00
Treatment	D43, W7	445,00
Treatment	D50, W8	378,00
Treatment	D57, W9	468,00
Treatment	D64, W10	378,00
Treatment	D71, W11	448,00
Treatment	D78, W12	423,00
Treatment	D85, W13	468,00
Treatment	D92, W14	378,00
Treatment	D99, W15	448,00
Treatment	D106, W16	378,00
Treatment	D113, W17	468,00
Treatment	D120, W18	398,00
Treatment	D127, W19	448,00
Treatment	D134, W20	378,00
Treatment	D141, W21	468,00
Treatment	D148, W22	378,00
Treatment	D155, W23	448,00
Treatment	D162, W24	578,00
Follow Up	D169, W25	370,00
Follow Up	D176, W26	285,00
Follow Up	D190, W28	395,00
Follow Up	D218, W32	370,00
Follow Up	D246, W36	395,00
Follow Up	D274, W40	370,00
Follow Up	D302, W44	370,00
Follow Up	D316, W46	370,00
Follow Up	D330, W48	505,00

Saranno altresì corrisposti i seguenti importi (se applicabili):

- 1) Euro 4985,00 (quattromilanovecentottantacinque/00), oltre ad IVA, per i pazienti che alla visita W48 interromperanno il trattamento standard con Nucleos(t)idici (NA) ed entreranno nel braccio NA CESSATION, come riportato nella seguente tabella:

Fase	Visita	Corrispettivo in Euro
Follow Up	D344, W50	315,00
Follow Up	D358, W52	330,00
Follow Up	D372, W54	315,00
Follow Up	D386, W56	330,00
Follow Up	D400, W58	315,00

Follow Up	D414, W60	330,00
Follow Up	D442, W64	330,00
Follow Up	D470, W68	330,00
Follow Up	D498, W72	370,00
Follow Up	D 532, W76	330,00
Follow Up	D 554, W80	330,00
Follow Up	D 582, W84	330,00
Follow Up	D 610, W88	330,00
Follow Up	D 638, W92	330,00
Follow Up	D666, W96	370,00

- 2) Euro 700,00 (settecento/00) oltre ad IVA, per i pazienti che alla visita W48 NON interromperanno il trattamento standard con Nucleos(t)idici (NA) ed entreranno nel braccio NO NA CESSATION, come riportato nella seguente tabella:

Fase	Visita	Corrispettivo in Euro
Follow up	D414, W60	330,00
Follow up	D498, W72	370,00

- 3) Visita Early Withdrawal :
- Euro 475,00 (quattrocentosettantacinque/00), oltre ad IVA, se eseguita fino alla visita "D330,W48";
 - Euro 370,00 (trecentosettanta/00) oltre ad IVA, se eseguita dalla visita "D344, W50" in poi.

- Compenso per la Farmacia come da tariffe riportate nella tabella sottostante se lo studio non ricade in quanto normato con delibera dell'AOUP 406/2018

	Attività	Corrispettivo	Frequenza	
1	Istruttoria Sperimentazione	500 €	1	
2	SIV	150 (210) €	1	
3	Corrispettivo per ogni fornitura	50 €	Secondo attività	Ogni arrivo
4	Randomizzazione	10 €	Secondo attività	Ogni paziente
9	Distruzione in situ del farmaco scaduto	55 €	Secondo attività	Oltre la spesa sostenuta
10	Visita di chiusura	150 (210) €	1	
11	Preparazione reso da rispedire	50 €	Secondo attività	Ogni collo preparato
12	Assegnazione, allestimento e consegna farmaci infusionali	40,00 €	Secondo attività	Ogni sacca, siringa prodotta

Agli importi riportati in tabella deve essere aggiunta l'IVA secondo l'aliquota vigente e fatturati separatamente su rendicontazione del Farmacista referente individuato dall'Ente

Tutti i costi rimborsabili relativi allo studio, inclusi quelli coperti dal contributo per paziente coinvolto nello studio, non comporteranno aggravio di costi a carico del SSN (es. gli esami di laboratorio verranno effettuati presso un laboratorio centralizzato esterno).

Parte 2 Costi aggiuntivi per esami strumentali e/o di laboratorio da effettuarsi sulla base del Tariffario

Dettaglio dei costi aggiuntivi (gli importi indicati relativi alle prestazioni potranno subire

aggiornamenti e revisioni a seguito di atti/disposizioni adottati dalla Regione e che trovano applicazione dalla data di decorrenza dagli stessi atti)

Sarà cura dell'Ente comunicare a GSK gli eventuali aggiornamenti per la corretta gestione del pagamento delle prestazioni):

CODICE TARIFFARIO	DESCRIZIONE ESAME	N. PRESTAZIONI a paziente	IMPORTO € + IVA
89.52	Elettrocardiogramma	1	11,62
90.71.3	Conta ematologica delle piastrine	24	2,94
90.61.2	Crioglobuline tipizzazione	Al bisogno in caso di tossicità renale renale e attivazione del complemento (DIVI)	11,67

Si precisa che altri eventuali esami di laboratorio non ricompresi nelle procedure di studio, ma comunque previsti dal Protocollo in caso di potenziali eventi di safety saranno rimborsati come da tariffario dell'Ente in vigore al momento dell'esecuzione.

L'Allegato A- A 3. Copertura assicurativa

Il Massimale per protocollo viene modificato da "5.000.000,00" a "7.500.000,00" euro.

Il presente Atto viene sottoscritto dalle Parti, con firma digitale, ai sensi dell'art. 24 del D.Lgs 82/2005, giusta la previsione di cui all'art. 15, comma 2bis della legge 241/1990, come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18/10/2012 n. 179, convertito in Legge 17/12/2012 n. 22 . Le imposte e tasse inerenti e conseguenti alla stipula del presente Contratto, ivi comprese l'imposta di bollo sull'originale informatico (tariffa parte I del DPR n.

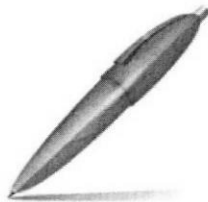
642/1972) e l'imposta di registro devono essere versate, nel rispetto della normativa applicabile.

L'imposta di bollo è assolta in modo virtuale, da GSK, ex art. 15 del D.P.R. n. 642/1972 –Autorizzazione dell'Agenzia delle Entrate Ufficio Territoriale di Verona 1 n. 216 del 22/01/2021.

Le Parti si danno reciprocamente atto che il presente Addendum 1 è stato accettato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicazione le disposizioni di cui agli artt. 1341 e s.s. Codice Civile

Per GSK

Il Clinical Operations Director
Dott. Roberto Vallalta



Firmato digitalmente da:

VALLALTA ROBERTO

Firmato il 10/08/2023 10:30

Seriale Certificato: 2167881

Valido dal 06/02/2023 al 06/02/2026

InfoCamere Qualified Electronic Signature CA

Per l'Ente

Il Commissario straordinario
Dott. Maurizio Montalbano

Firmato digitalmente da:

Maurizio Montalbano

Data: 30/08/2023 13:32:03