

Deliberazione del Direttore Generale

N. 590-2018 del 22/11/2018

OGGETTO: Conclusione studio clinico profit dal titolo: “Studio di estensione a lungo termine per valutare la sicurezza e la tollerabilità di RVT-101 in soggetti affetti da demenza da corpi di Lewy (DLB)” effettuato a cura del Dr. Pietro Tiraboschi presso la U.O.C. Neuropatologia. - nessun onere per la Fondazione

IL DIRETTORE GENERALE
nella persona del Dott. Germano Pellegata

ASSISTITO DA:

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO DOTT. SSA MAURIZIA FICARELLI

IL DIRETTORE SANITARIO DOTT. ANGELO CORDONE

IL DIRETTORE SCIENTIFICO DOTT. FABRIZIO TAGLIAVINI

SSD GESTIONE AMM.VA RICERCA

OGGETTO: Conclusione studio clinico profit dal titolo: "Studio di estensione a lungo termine per valutare la sicurezza e la tollerabilità di RVT-101 in soggetti affetti da demenza da corpi di Lewy (DLB)" effettuato a cura del Dr. Pietro Tiraboschi presso la U.O.C. Neuropatologia. - nessun onere per la Fondazione

IL DIRETTORE GENERALE

Visti il Decreto Legislativo 30/12/1992 n. 502 ed in particolare gli artt. 3 e 3bis ed il Decreto Legislativo 19/06/1999 n. 229;

Vista la Legge 7/8/1990 n.241 e s.m.i. "Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi";

Vista la Legge Regionale 30/12/2009 n. 33, riguardante il Testo unico delle Leggi Regionali in materia di sanità, come modificata dalla Legge Regionale 11 Agosto 2015 n. 23: "Evoluzione del sistema socio-sanitario lombardo: modifiche al titolo I e II della Legge Regionale 30/12/2009 n. 33";

Visto il D.lgs. 16 ottobre 2003 n. 288 "Riordino della disciplina degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico a norma dell'articolo 42, comma 1 della Legge 16 Gennaio 2003 n. 3", recante disposizioni sugli Statuti degli Istituti trasformati in Fondazioni;

Visto il Decreto del Ministero della Salute del 28 Aprile 2006 con cui è stata disposta la trasformazione dell'IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" in Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta";

Visto lo Statuto della Fondazione, approvato dal Consiglio di Amministrazione con deliberazione 6 Febbraio 2012 n. III/9, su cui la Regione Lombardia ha espresso il proprio parere di congruità con deliberazione della Giunta Regionale 7 Marzo 2012 n.3080;

Visto l'art. 16 dello Statuto della Fondazione in merito alle competenze del Direttore Generale;

Visto il Decreto della Regione Lombardia n. 310 del 23/12/2015 avente ad oggetto: "Determinazione in ordine alla Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta";

Vista la deliberazione del Consiglio di Amministrazione n. IV/4 del 30/12/2015 con la quale viene nominato Direttore Generale della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" di Milano, il Dott. Germano Pellegata, a far tempo dal 1 Gennaio 2016;

Rilevato che il Responsabile del procedimento riferisce quanto segue:

RICHIAMATI:

- il Decreto del Ministero della Sanità del 15 luglio 1997, avente titolo "Recepimento delle Linee guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali";
- il Decreto Legislativo n. 211 del 24 giugno 2003, avente titolo "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico";
- il Decreto del Ministero della Salute dell' 08/02/2013, avente titolo "Criteri per la composizione e il funzionamento dei Comitati Etici";
- il Decreto della Direzione Generale Salute di Regione Lombardia n. 5493 del 25/06/2013, avente titolo "Riorganizzazione dei Comitati Etici della Regione Lombardia – Approvazione delle linee guida per l'istituzione e il funzionamento";



Handwritten signature and initials, possibly "G. Pellegata", with a small "2" and "15" next to it.

- la Deliberazione del CdA n. III/93 del 19 Luglio 2013 con la quale è stato istituito il Comitato Etico Centrale IRCCS Lombardia – Sezione Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta;
- la Deliberazione del CdA n. IV/52 del 22 luglio 2016 con la quale è stato rinnovato il Comitato Etico Centrale IRCCS Lombardia – Sezione Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta;
- la deliberazione n. 174/2017 del 05/04/2017, con la quale è stato autorizzato lo Studio Clinico “Studio di estensione a lungo termine per valutare la sicurezza e la tollerabilità di RVT-101 in soggetti affetti da demenza da corpi di Lewy (DLB)” effettuato a cura del Dr. Pietro Tiraboschi presso la U.O.C. Neuropatologia;

RICHIAMATA altresì:

- la Delibera del Consiglio di Amministrazione nr. 99 del 1/4/2008 avente per oggetto “Regolamento per la conduzione delle sperimentazioni cliniche” in vigore alla data di approvazione dello studio clinico;

VISTA la nota prot. 702/2018 del 24/01/2018 inviata dalla Società PPD, allegato 1 parte integrante del presente provvedimento, con la quale viene comunicata la conclusione dello studio “Studio di estensione a lungo termine per valutare la sicurezza e la tollerabilità di RVT-101-2002 in soggetti affetti da demenza da corpi di Lewy (DLB)” e che gli allegati alla medesima sono agli atti della Direzione Scientifica”;

ATTESO CHE dal verbale nr. 49 del 7/3/2018 del Comitato Etico, allegato 2 parte integrante del presente provvedimento, si prende atto della conclusione dello studio “Studio di estensione a lungo termine per valutare la sicurezza e la tollerabilità di RVT-101 in soggetti affetti da demenza da corpi di Lewy (DLB)” effettuato a cura del Dr. Pietro Tiraboschi presso la U.O.C. Neuropatologia;

PRESO ATTO degli importi corrisposti alla Fondazione IRCCS C. Besta da parte della PPD Global Limited Granta Park – Great Abington – Cambridge CB21 6GQ - GB per il rimborso delle visite effettuate, come indicato nella convenzione sottoscritta tra le due parti allegato della delibera nr. 174/2017;

VISTE le fatture emesse alla PPD Global Limited Granta Park per un totale di € 8.596,22 di cui € 8.590,22 non soggetto a IVA art. 7 ter DPR 633/72 e € 6,00 escluso IVA art. 15 DPR 633/72 come indicato nella tabella sotto riportata:



nr. fattura	data fattura	imponibile	Bollo es. IVA	totale	data riscossione	nr. reversale
36	03/04/2018	€ 5.031,00	€ 2,00	€ 5.033,00	28/06/2018	1085
37	24/04/2018	€ 3.000,00	€ 2,00	€ 3.002,00	28/06/2018	1087
62	26/06/2018	€ 559,22	€ 2,00	€ 561,22	01/08/2018	1466-1467

PRESO ATTO dell'allegato 3 "Scheda rendicontazione situazione contabile" parte integrante della presente provvedimento, relativa al progetto dello studio "Studio di estensione a lungo termine per valutare la sicurezza e la tollerabilità di RVT-101 in soggetti affetti da demenza da corpi di Lewy (DLB)" sottoscritto dal Responsabile dell'UOC Economico-Finanziaria e Controllo di Gestione, nel quale vengono indicati ricavi e costi relativi allo studio;

PRESO ATTO dell'allegato 4 "Personale coinvolto nello studio e costi sostenuti" parte integrante del presente provvedimento, sottoscritto dal Responsabile dello Studio in oggetto Dr. Pietro Tiraboschi e dal Responsabile del Dipartimento Gestionale di Ricerca e Sviluppo Clinico Dr. Renato Mantegazza, dal quale si evince che nessun costo è stato sostenuto a carico della Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Carlo Besta e che il personale coinvolto nello svolgimento dello studio clinico è in parte dipendente della Fondazione e in parte personale Co.Co.Co a carico sia della Ricerca Corrente che della Ricerca Finalizzata;

VISTO quanto accertato da parte del Dirigente della U.O.C. Economico-Finanziaria e Controllo di Gestione che il ricavo derivante dal presente provvedimento, per un importo complessivo di € 8.596,22 di cui € 8.590,22 non soggetto a IVA art. 7 ter DPR 633/72 e € 6,00 escluso IVA art. 15 DPR 633/72 è stato registrato sui seguenti conti di ricavo: conto Coge nr. 40203 "Sperimentazione farmaci" per € 7.731,20 sul conto Coge nr. 40215 "Sperimentazione farmaci - overhead" per € 859,02 e sul conto Coge nr. 40218 bollo virtuale per € 6,00 del Bilancio di Esercizio 2018 - Sezione Assistenza;

PRESO ATTO che l'importo delle fatture emesse alla PPD Global Limited Granta Park escluse € 6,00 relative ai bolli, è stato ripartito come indicato nella Delibera del CdA nr. 99 del 1/4/2008 in vigore alla data di approvazione dello studio clinico e specificato nella tabella seguente:

Nr. Fattura	Importo fattura al netto del bollo	Quota Overhead (10%)	Quota Direzione Scientifica (20%)	Quota Fondo Sperimentazione no profit (10%)	Unità Operativa (60%)	Nr. Reversale
36/2018	€ 5.031,00	€ 503,10	€ 1.006,20	€ 503,10	€ 3.018,60	1085
37/2019	€ 3.000,00	€ 300,00	€ 600,00	€ 300,00	€ 1.800,00	1087
62/2018	€ 559,22	€ 55,92	€ 111,84	€ 55,92	€ 335,53	1466-1467
Totale Distribuito	€ 8.590,22	€ 859,02	€ 1.718,04	€ 859,02	€ 5.154,13	

Handwritten signature and date: 4/11

DATO ATTO che il presente provvedimento viene adottato su proposta del Dirigente Responsabile della S.S.D. Gestione Amministrativa della Ricerca e Sperimentazioni Cliniche, che ne attesta la regolarità tecnica e la legittimità del provvedimento;

ACQUISITO il parere di regolarità contabile da parte del Responsabile dell'UOC Economico-Finanziaria e Controllo di Gestione;

ACQUISITI i pareri favorevoli del Direttore Sanitario e del Direttore Amministrativo per quanto di competenza, così come previsto dall'art. 3 del Decreto Legislativo 30.12.1992 n. 502 e successive modificazioni;

ACQUISITO il parere favorevole del Direttore Scientifico, così come previsto dall'art. 17 dello Statuto della Fondazione Besta;

DELIBERA

di dare atto di quanto in premessa descritto e conseguentemente:

1. di prendere atto della nota prot. 702/2018 del 24/01/2018 inviata dalla Società PPD, allegato 1 parte integrante del presente provvedimento e che gli allegati relativi alla medesima sono agli atti della Direzione Scientifica e del verbale nr. 49 del 7/3/2018 del Comitato Etico, allegato 2 parte integrante del presente provvedimento, con il quale si prende atto della conclusione dello studio "Studio di estensione a lungo termine per valutare la sicurezza e la tollerabilità di RVT-101 in soggetti affetti da demenza da corpi di Lewy (DLB)" effettuato a cura del Dr. Pietro Tiraboschi presso la U.O.C. Neuropatologia;
2. di prendere atto dell'allegato 3 "Scheda rendicontazione situazione contabile" parte integrante della presente provvedimento, relativa al progetto dello studio "Studio di estensione a lungo termine per valutare la sicurezza e la tollerabilità di RVT-101 in soggetti affetti da demenza da corpi di Lewy (DLB)" sottoscritto dal Responsabile dell'UOC Economico-Finanziaria e Controllo di Gestione, nel quale vengono indicati ricavi e costi relativi allo studio;



3. di prendere atto dell'allegato 4 "Personale coinvolto nello studio e costi sostenuti" parte integrante del presente provvedimento, sottoscritto dal Responsabile dello Studio in oggetto Dr. Pietro Tiraboschi e dal Responsabile del Dipartimento Gestionale di Ricerca e Sviluppo Clinico Dr. Renato Mantegazza, dal quale si evince che nessun costo è stato sostenuto a carico della Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Carlo Besta e che il personale coinvolto nello svolgimento dello studio clinico è in parte dipendente della Fondazione e in parte personale Co.Co.Co. a carico sia della Ricerca Corrente che della Ricerca Finalizzata;
4. di prendere atto che il ricavo complessivo di € 8.596,22 di cui € 8.590,22 non soggetto a IVA art. 7 ter DPR 633/72 e € 6,00 escluso IVA art. 15 DPR 633/72 è stato registrato sui seguenti conti di ricavo: conto Coge nr. 40203 "Sperimentazione farmaci" per € 7.731,20 sul conto Coge nr. 40215 "Sperimentazione farmaci - overhead" per € 859,02 e sul conto Coge nr. 40218 bollo virtuale per € 6,00 del Bilancio di Esercizio 2018 – Sezione Assistenza;
5. di prendere atto che l'importo delle fatture emesse alla PPD Global Limited Granta Park escluse € 6,00 relative ai bolli, è stato ripartito come indicato nella Delibera del CdA nr. 99 del 1/4/2008 in vigore alla data di approvazione dello studio clinico e specificato nella tabella seguente:

Nr. Fattura	Importo fattura al netto del bollo	Quota Overhead (10%)	Quota Direzione Scientifica (20%)	Quota Fondo Sperimentazione no profit (10%)	Unità Operativa (60%)	Nr. Reversale
36/2018	€ 5.031,00	€ 503,10	€ 1.006,20	€ 503,10	€ 3.018,60	1085
37/2019	€ 3.000,00	€ 300,00	€ 600,00	€ 300,00	€ 1.800,00	1087
62/2018	€ 559,22	€ 55,92	€ 111,84	€ 55,92	€ 335,53	1466- 1467
Totale Distribuito	€ 8.590,22	€ 859,02	€ 1.718,04	€ 859,02	€ 5.154,13	

6. di demandare alla U.O.C. Economico-Finanziaria e Controllo di Gestione l'invio di comunicazione all' Ufficio di Segreteria del Comitato Etico del numero e delle date delle fatture emesse alla PPD Global Limited Granta Park;
7. di dare atto che il presente provvedimento non è soggetto a controllo ai sensi dell'art. 17 comma 6 della Legge Regionale n. 33/2009 e ss.mm.ii. disponendone la pubblicazione on line;

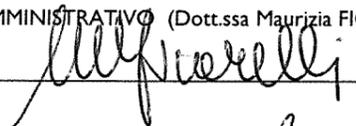


Handwritten signature and date: 6/1/15

8. di trasmettere il presente provvedimento al Collegio Sindacale della
Fondazione.

Parere favorevole:

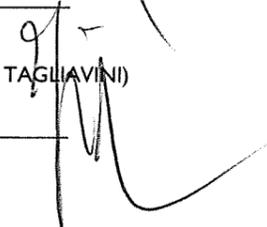
IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO (Dott.ssa Maurizia FICARELLI)

_____ 

IL DIRETTORE SANITARIO (Dott. Angelo GORDONE)

_____ 

IL DIRETTORE SCIENTIFICO (Dott. Fabrizio TAGLIAVINI)

_____ 

IL DIRETTORE GENERALE
(Dott. Germano PELLEGRATA)

Allegati:

- All. 1 "Nota prot. 702/2018 del 24/01/2018"
- All. 2 "Verbale nr. 49 del 7/3/2018 del Comitato Etico"
- All. 3 "Scheda rendicontazione situazione contabile"
- All. 4 "Personale coinvolto nello studio e costi sostenuti"

Il Responsabile del procedimento:

Il Direttore dell'SSD GESTIONE AMM.VA RICERCA - Alessandro PETILLO 

Addetto all'istruttoria - CICERI Laura 

Proposta di deliberazione della

S.S.D. GEST.AMM.RICERCA E SPER. CLINICHE

OGGETTO: Conclusione studio clinico profit dal titolo: "Studio di estensione a lungo termine per valutare la sicurezza e la tollerabilità di RVT-101 in soggetti affetti da demenza da corpi di Lewy (DLB)" effettuato a cura del Dr. Pietro Tiraboschi presso la U.O.C. Neuropatologia. - nessun onere per la Fondazione

ATTESTAZIONE DI REGOLARITA' TECNICA

Il Responsabile del Procedimento attesta la regolarità tecnica e la legittimità della proposta di delibera sopra citata.

Il Dirigente Responsabile

(Dr. Alessandro Petillo)

Data 16/11/18

ATTESTAZIONE DI REGOLARITA' CONTABILE

Il Responsabile dell'UOC Economico Finanziaria e Controllo di Gestione attesta che la delibera in oggetto non comporta oneri a carico della Fondazione.

IL DIRETTORE DELL'UOC ECONOMICO FINANZIARIA E

CONTROLLO DI GESTIONE

(Dott. Stefano Visconi)

Data 20/11/2018

15 8



ALLEGATO ALLA DELIBERA DEL DIRETTORE GENERALE N. 530/2018

ALL .1



Prot. n. **0000702/2018**
Data **24/01/2018 16:27:20**

Comitato Etico Regione Lombardia
Sezione Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta
Via Celoria, 11
20133 Milano

Copy to:

Dr. Pietro Tiraboschi
Neurologia V/Neuropatologia
Istituto Neurologico C. Besta
Via G. Celoria 11
20133 Milano

Regione Lombardia
Direzione Generale Sanità
Struttura Farmaceutica, protesica e dispositivi medici
Piazza Città di Lombardia, 1
20124 Milano

San Felice Segrate, 22 January 2018

Re: Early End of Trial Notification

EudraCT Number	2016-002412-40
Protocol title	A Long-Term Extension Study of the Safety and Tolerability of RVT-101 in Subjects with Dementia with Lewy Bodies (DLB)
Protocol code	RVT-101-2002
Product name	RCT-101 (Intepirdine)
Applicant	PPD Italy S.r.l., on behalf of Axovant Sciences Ltd

On behalf of the sponsor Axovant Sciences Ltd. (Axovant), PPD is providing notification of an important decision that impacts study RVT-101-2002.

The RVT-101 development program was terminated by the sponsor on 08-Jan-2018 following the results of the Phase 2b HEADWAY study (RVT-101-2001, EudraCT No. 2015-005495-19) and pilot Phase 2 Gait and Balance study (RVT-101-2003, NCT No. NCT02910102), wherein intepirdine did not meet its primary efficacy endpoints. Based on these outcomes, and the totality of intepirdine data to date, Axovant will discontinue further development of intepirdine. As such, RVT-101-2002, the Extension to the HEADWAY study, has been discontinued.

Please be advised that the decision to terminate Study RVT-101-2002 is **not** based on any emerging safety considerations.

PPD Italy S.r.l. con socio unico Via San Bovio, 3 20090 San Felice Segrate (Milano) Italy

tel: +39 02 210811 fax: +39 02 21081228 www.ppd.com

soggetta a direzione e coordinamento di : PPD International Holdings, LLC

Capitale Sociale €10.400 Iscrizione Registro Imprese Milano n. 87210/1998 C.F. 02303270124 P.I. 12349730155

Investigators have been informed of this decision and all clinical investigators participating in the trial have been told to:

- Immediately inform all subjects to attend the hospital for an Early Termination (ET) Visit no later than 24 January 2018. Subject must return all remaining medication at this visit.
- A follow-up visit is not required after the ET visit. However, patients should come back for a follow up visit if necessary to address any clinically significant unresolved safety findings.
- Serious Adverse Events are to be reported per protocol up to 30 days after the last dose of IP.

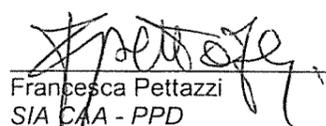
A copy of the letter to RVT-101-2002 Investigators advising them of this decision is enclosed with this submission.

The final report will be available within 1 year from the date of the early termination of the study. Should you have any questions regarding this submission, please do not hesitate to contact the following persons:

SIA CAA – Francesca Pettazzi
phone: 02 21 081 268
fax: 02 21081228
email: francesca.pettazzi@ppdi.com

Sr. CRA – Marco Marino
phone: 02 21 081 373
mobile: 334 6269395
fax: 02 21081228
email: marco.marino@ppdi.com

Yours sincerely,

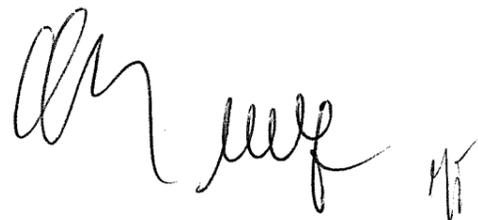


Francesca Pettazzi
SIA CAA - PPD

Enclosed:

- Notification of the end of a clinical trial form, Appendix 12
- Investigator's cover letter dated on 09 January 2018

To protect the confidential information contained in the documentation and the rights of the Promoter in relation to the development of the study drug, the documents for the Region will be forwarded through PEC, as per note n.1778 of 15th January 2013 of the Region itself.



MODULO DI DICHIARAZIONE DI CONCLUSIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA



C.1 Data di conclusione in Italia ¹: 08/01/2018

C.1.1 Numero di soggetti arruolati in Italia (inclusi nello studio): 21

C.2 La sperimentazione e' terminata in tutti gli altri Paesi interessati? Si No

C.3 La sperimentazione è terminata in anticipo Si No

C.3.1 Se si, indicare la data: 08/01/2018

C.3.2 Motivazioni della conclusione anticipata:

C.3.2.1 Ragioni di sicurezza Si No

C.3.2.2 Mancanza di efficacia Si No

C.3.2.3 Qualita' dell'IMP Si No

C.3.2.4 Mancato inizio della sperimentazione Si No

C.3.2.5 Revoca definitiva dell'autorizzazione da parte dell'AIFA Si No

C.3.2.6 Revoca definitiva del Parere Unico Si No

C.3.2.7 altro Si No

C.3.2.8 se si è risposto 'si' a una delle precedenti domande, descrivere: Si No

C.3.2.8.1 Il motivo della conclusione prematura della sperimentazione (breve testo): Intepirdine non ha raggiunto i suoi endpoints primari di efficacia in questo studio di fase II B né in uno studio pilota di fase II Gait and Balance. Sulla base di questi risultati, e la totalità dei dati su intepirdinead oggi, lo Sponsor ha deciso di terminare il programma di sviluppo per RVT-101.

C.3.2.8.2 Il numero di pazienti in Italia ancora sottoposti a terapia al momento dell'interruzione anticipata della sperimentazione e il trattamento proposto per tali pazienti (breve testo): il numero di pazienti in Italia ancora sottoposti a trattamento al momento dell'interruzione anticipata della sperimentazione è 18. A tutti i pazienti verrà programmata una visita di fine studio non più tardi del 24 gennaio 2018. Non è richiesta una visita di follow-up a meno che non sia necessario seguire il paziente per significativi eventi di sicurezza non risolti. Gli eventi avversi seri devono essere riportati come da protocollo fino a 30 giorni dopo l'ultima assunzione del farmaco.

C.3.2.8.3 le conseguenze della conclusione anticipata sulla valutazione dei risultati e sul rapporto rischio/beneficio complessivo del medicinale in fase di sperimentazione (breve testo): Non vi è alcun impatto clinicamente significativo dell'interruzione anticipata nella valutazione dei risultati di RVT-101-2002. Il profilo di sicurezza e il rapporto rischio-beneficio complessivo del farmaco in studio rimane coerente con il profilo di sicurezza precedentemente stabilito. La decisione di interrompere lo studio RVT-101-2002 non si basa su alcuna considerazione di sicurezza emersa dallo studio.

Note:
 1 - Per conclusione si intende l'ultima visita dell'ultimo paziente, se non definita diversamente nel protocollo. Qualora non sia stato arruolato nessun paziente, per conclusione si intende la data in cui il richiedente ha chiuso formalmente l'ultimo centro (es. visita di chiusura). Qualora la sperimentazione non sia mai iniziata, pur avendo ottenuto il parere unico favorevole da parte del comitato etico e / o l'autorizzazione dell'AIFA, per conclusione si intende la data della decisione del promotore di non avviare lo studio in Italia.

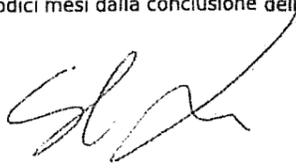
D. FIRMA DEL RICHIEDENTE

D.1 Il sottoscritto attesta / attesta per conto del promotore:

- Le predette informazioni sono esatte
- Provvederà ad inviare per via telematica all'Osservatorio una sintesi dei risultati della sperimentazione clinica, non appena questa sarà disponibile e comunque entro dodici mesi dalla conclusione dello studio in tutti i Paesi partecipanti.

D.2 Richiedente che inoltra la domanda

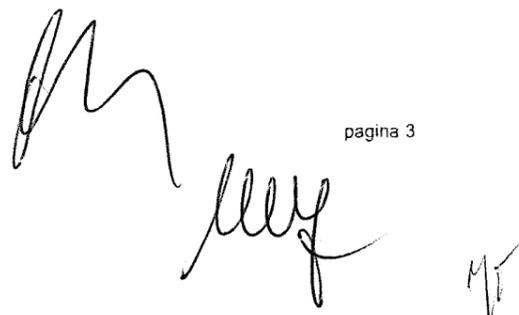
D.2.1 Data: 22/01/2018

D.2.2 Firma: 

D.2.3 Nome: Silvio

D.2.4 Cognome: Dionisotti

Allegato: 2563.pdf



AXOVANT

THE POWER OF AN OPEN MIND™

Date: 9 January 2018
To: RVT-101- 2002 Investigators
Re: RVT101-2002 Study Closure Procedures including Early Termination Visit

Dear HEADWAY Investigator:

Thank you for your participation in Axovant's HEADWAY program. Trials of this scope and magnitude cannot take place without the hard work of Investigators and staff like yours, and without the commitment of your patients.

As you are aware, intepirdine did not meet its primary efficacy endpoints in the Phase 2b HEADWAY and pilot Phase 2 Gait and Balance studies. Based on the totality of intepirdine data to date, we have decided to discontinue the RVT-101-2002, the Extension to the HEADWAY study. We are incredibly disappointed and saddened for the millions of people living with these difficult conditions, and are deeply grateful to the patients, caregivers and investigators who participated in our trials.

In connection with close-out efforts, we ask that you and your study team begin the close-out process by bringing your patients back to your clinic to complete the Early Termination (ET) Visit per Table 2 of the protocol. Please refer to Protocol Subject Withdrawal Procedures in section 6.6.2. for more information.

- All patients should be scheduled for an ET visit within the next 2 weeks and **no later than 24 January 2018**.
 - Exception: If a patient is already scheduled for a final completion visit within the next two weeks, please move forward as planned instead of completing an ET visit.
- Patients and caregivers should be reminded to bring back all study medication to this visit.
- Patients may either continue taking IP until the ET visit or they may discontinue its use. Please use your best clinical judgment when instructing patients on IP administration.

During/after the final study visit we ask that you do the following:

- Perform a reconciliation of all returned study medication (from patient last visit, as well as any previously unreturned bottles).
- Please be sure to assess any ongoing Adverse Events/Serious Adverse Events, and note any new AEs.
- A follow-up visit is not required after the ET visit. However, you may bring patients back for a follow up visit if necessary to follow up on any clinically significant unresolved safety findings.
- SAEs are to be reported per protocol up to 30 days after the last dose of IP on 2002 study (please refer to the protocol section 8.2.1.1).
- Perform all ET visit procedures including noting any changes to concomitant medications.
- Enter final data within 48 hours of each ET visit.

For all visits that have been completed already:

- Please enter all data by **16 January 2018**.

Your CRA will be reaching out to you to schedule a final monitoring and close-out visit. At this visit, your regulatory files will be reviewed, equipment processed for return, and final drug accountability and returns will be performed.

Please submit this note to your IRB/EC as per your site/country policy.

Please do not hesitate to contact me directly if you have any questions or concerns about this process.






We are grateful for your efforts on this program, and feel fortunate to have had this opportunity to work with you on such important research. We remain committed to the development of treatment for people with devastating neurological conditions, and hope for opportunities to continue our collaboration with you and your team.

Kind Regards,

Heather Dworak, PhD
Director, Clinical Research
Heather.dworak@axovant.com
Office: 646-495-8781

Ghazala Kabani
Director, Clinical Operations
ghazala.kabani@axovant.com
O: 646.966.1388; C: 610-955-4699

Cc: 2002 TMF

COMITATO ETICO REGIONE LOMBARDIA
SEZIONE FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO "CARLO BESTA"

Verbale n. 49

Il giorno 7 marzo 2018, alle ore 14.30, si è riunito il Comitato Etico dell'Istituto.

Sono presenti a seguito di regolare convocazione e contestuale invio della documentazione:

Prof. Alfredo Gorio – Presidente;

Dr. Renato Mantegazza – Clinico con esperienza in sperimentazioni cliniche - Vice Presidente;

Dr.ssa Maria Paula Consuelo Lampreda – Medico di medicina generale;

Avv. Renato Mantovani – Esperto in materia giuridica;

Prof. Fabio Sereni – Pediatra;

Ing. Guido Baroni – Esperto in dispositivi medici e dell'area medico chirurgica;

Dr. Luca Pasina – Esperto in Farmacologia;

Prof. Vincenzo Bagnardi – Esperto in Biostatistica;

Dr. Massimo Corbo – Clinico;

Dr.ssa Pia Bernasconi – Rappresentante del Volontariato o dell'Associazione di tutela dei pazienti;

Prof.ssa Roberta Dameno – Esperta di bioetica;

Avv. Barbara Bottalico – Esperta in materia giuridica;

Dr. Alberto Battezzati – Esperto in nutrizione;

Dr. Salvatore Grisanti – Clinico;

Prof. Giovanni Broggi – Esperto clinico nel settore neurochirurgico;

Dr.ssa Federica Natacci – Esperta in Genetica.

Assenti giustificati:

Dr. Fabrizio Tagliavini – Direttore Scientifico (componente ex officio);

Dr.ssa Cristina Cerati – Rappresentante Professioni Sanitarie;




Dr.ssa Anna Maria Fiori – Farmacista;

Dr. Michelangelo Casali – Medico Legale;

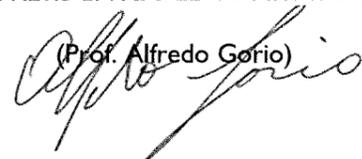
Dr. Francesco Acerbi – Esperto clinico nel settore neurochirurgico;

Dr.ssa Valentina Bettamio – Direttore Sanitario di Presidio (componente ex officio) sostituto Direttore Sanitario.

7. Presa d'atto della nota con la quale la Società PPD ha comunicato la conclusione del Protocollo n.: "RVT-101-2002". Medico Sperimentatore: Dott. Pietro Tiraboschi, UOC Neurologia V-Neuropatologia della Fondazione;

Il Comitato Etico prende atto.

IL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO


(Prof. Alfredo Gorio)



SCHEDA RENDICONTAZIONE SITUAZIONE CONTABILE SPERIMENTAZIONE

Cliente	Codice trial	Descrizione	Numero fattura	Data Fattura	Oggetto	Importo	Nr. Reversale	Unità Operativa	NOTE	PERSONALE PER ATTIVITA' SCIENTIFICA	ESAMI	REAGENTI	FARMACI	ALTRI BENI DI CONSUMO	COSTI PZ RICOVERATO	RIMBORSO SPESE PAZIENTI	TOTALE COSTI	IMPORTO AL NETTO DEI COSTI (100%)	(10%) Quota Overhead	(20%) Quota Direzione scientifica	(10%) Quota Fondo Sperimentazioni no profit	(60%) Quota U.O.
PPD GLOBAL LIMITED GRANTA PARK	T17.9	Approvazione studio profit dal titolo: "Studio di estensione a lungo termine per valutare la sicurezza e la tollerabilità di RVT-101 in soggetti affetti da demenza da corpi di Lewy (DLB)". Introito per la Fondazione pari ad € 5.389,00 + IVA per paziente completato e valutabile.	36	03/04/2018	RVT-101-2002	€ 5.033,00	1085/2018	NEUROLOGIA-NEUROLOGIA V	L'IMPORTO SUDDIVISO E' AL NETTO DI IVA O BOLLI									€ 5.031,00	€ 503,10	€ 1.006,20	€ 503,10	€ 3.018,60
PPD GLOBAL LIMITED GRANTA PARK	T17.9	Approvazione studio profit dal titolo: "Studio di estensione a lungo termine per valutare la sicurezza e la tollerabilità di RVT-101 in soggetti affetti da demenza da corpi di Lewy (DLB)". Introito per la Fondazione pari ad € 5.389,00 + IVA per paziente completato e valutabile.	37	24/04/2018	RVT-101-2002	€ 3.002,00	1087/2018	NEUROLOGIA-NEUROLOGIA V	L'IMPORTO SUDDIVISO E' AL NETTO DI IVA O BOLLI									€ 3.000,00	€ 300,00	€ 600,00	€ 300,00	€ 1.800,00
PPD GLOBAL LIMITED GRANTA PARK	T17.9	Approvazione studio profit dal titolo: "Studio di estensione a lungo termine per valutare la sicurezza e la tollerabilità di RVT-101 in soggetti affetti da demenza da corpi di Lewy (DLB)". Introito per la Fondazione pari ad € 5.389,00 + IVA per paziente completato e valutabile.	62	26/06/2018	RVT-101-2002	€ 561,22	1466-1467/2018	NEUROLOGIA-NEUROLOGIA V	L'IMPORTO SUDDIVISO E' AL NETTO DI IVA O BOLLI									€ 559,22	€ 55,92	€ 111,84	€ 55,92	€ 335,53

13/11/2018

Fondazione I.R.C.C.S.
Istituto Neurologico "C. Besta" - Milano
Il Direttore U.O.C. Econ-Finanz.
e Controllo di Gestione
Dr. Stefano Visconi

[Handwritten signatures]

[Handwritten mark]

Milano, 5/11/2018

OGGETTO: PERSONALE COINVOLTO NELLO STUDIO E COSTI SOSTENUTI

Con riferimento allo studio "Studio di estensione a lungo termine per valutare la sicurezza e la tollerabilità di RVT-101 in soggetti affetti da demenza da corpi di Lewy (DLB)" effettuato presso U.O.C. Neuropatologiagenetica Molecolare di cui alla deliberazione n. 174/2017 del 05/04/2017 si dichiara:

- che il personale coinvolto nello studio risulta essere:

PERSONALE DIPENDENTE DEL SSN PRESSO LA STRUTTURA/U.O. PROPONENTE

Cognome	Nome	Qualifica	Attività svolta	% di ore dedicate allo studio sulla base del proprio orario contrattuale
Tiraboschi	Pietro	Dirigente Medico	Neurologo	4%
Ciusani	Emilio	Dirigente Medico	Biologo	2%
Fiori	Anna	Dirigente Medico	Farmacista	2%

PERSONALE NON-DIPENDENTE PRESSO LA STRUTTURA/U.O. PROPONENTE

Cognome	Nome	Qualifica	Tipologia di rapporto lavorativo (libero professionale, cococo, consulente, borsista etc.)	% di ore dedicate allo studio sulla base del totale ore della borsa di studio - Attività svolta
Muscio	Cristina	Psicologo	Cococo	10%
Fugnanesi	Valeria	Biologo	Borsista - Cococo	4%
Caroppo	Paola	Neurologa	Cococo	7%

- che il costo dell' incarico Cococo della Dr.ssa Muscio Cristina è stato caricato sulla Ricerca Finalizzata;
- che il costo dell' incarico Borsista/Cococo della Dr.ssa Fugnanesi Valeria è stato caricato sulla Ricerca Corrente;
- che il costo dell' incarico Cococo della Dr.ssa Caroppo Paola è stato caricato sulla Ricerca Corrente
- che la Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta non ha registrato alcun costo, materiale o impianto perché sono stati tutti integralmente sostenuti dallo sponsor;

Il Responsabile dello Studio



Il Responsabile del Dipartimento Gestionale di Ricerca e Sviluppo Clinico