

SC RICERCA E INNOVAZIONE CLINICO ASSISTENZIALE - 1002 REG.DEC.

OGGETTO: Autorizzazione alla conduzione dello Studio sperimentale con fine di lucro farmacologico denominato “Studio di fase 3, in aperto, di confronto fra la monosomministrazione giornaliera di LY3502970 e la terapia con insulina glargine in pazienti adulti affetti da diabete di tipo 2 e obesità o sovrappeso ed aumentato rischio cardiovascolare (ACHIEVE-4)”. Presa d’atto dell’approvazione per la Parte II dello studio ai sensi del Regolamento (UE) 2017/536, da parte del CE unico nazionale Comitato Etico Regione Toscana – Sezione Area Vasta Centro e approvazione del contratto economico con Eli Lilly Cork Limited, con sede legale in Island House, Eastgate Road, Eastgate Business Park, Little Island, Cork, Ireland C.F. e P.IVA n. IE3508310BH, (N. Ordine 012/2023H#NewRegUe#).

**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
AZIENDA SANITARIA UNIVERSITARIA
GIULIANO ISONTINA**

**DECRETO
DEL DIRETTORE GENERALE**

L’anno **duemilaventitre**
il giorno sei del mese di DICEMBRE

IL DIRETTORE GENERALE

dott. Antonio Poggiana

nominato con Delibera della Giunta Regionale n° 2266 dd. 27 dicembre 2019

OGGETTO: Autorizzazione alla conduzione dello Studio sperimentale con fine di lucro farmacologico denominato “*Studio di fase 3, in aperto, di confronto fra la monosomministrazione giornaliera di LY3502970 e la terapia con insulina glargine in pazienti adulti affetti da diabete di tipo 2 e obesità o sovrappeso ed aumentato rischio cardiovascolare (ACHIEVE-4)*”. Presa d’atto dell’approvazione per la Parte II dello studio ai sensi del Regolamento (UE) 2017/536, da parte del CE unico nazionale Comitato Etico Regione Toscana – Sezione Area Vasta Centro e approvazione del contratto economico con Eli Lilly Cork Limited, con sede legale in Island House, Eastgate Road, Eastgate Business Park, Little Island, Cork, Ireland C.F. e P.IVA n. IE3508310BH (N. Ordine 012/2023H#NewRegUe#).

Stato Membro:	Italia – 1801 Trieste
N. Ordine	012/2023H#NewRegUe#
Protocollo numero:	ACHIEVE-4 Protocollo v.b del 15/03/2023
Numero EU CT (Eudrac):	2022-502833-25-00
Titolo dello Studio	“ <i>Studio di fase 3, in aperto, di confronto fra la monosomministrazione giornaliera di LY3502970 e la terapia con insulina glargine in pazienti adulti affetti da diabete di tipo 2 e obesità o sovrappeso ed aumentato rischio cardiovascolare (ACHIEVE-4)</i> ”
Tipologia dello studio / Fase della sperimentazione	studio di fase III, in aperto, multicentrico
Durata dello studio	
Promotore	Eli Lilly Cork Limited
CRO	/
Centro Coordinatore italiano	Comitato Etico Regione Toscana – Sezione Area Vasta Centro
Centro sperimentale ASUGI	S.S. Centro Diabetologico – Distretto 4 – dell’ASUGI
Sperimentatore principale	Prof. Riccardo Candido
Data di Idoneità sito specifica (Art. 1, DM 31 dicembre 2021)	Rilasciata dal Rappresentante dell’Ente in data 16.02.2023

Premesso che:

- Eli Lilly Cork Limited, con sede legale in Island House, Eastgate Road, Eastgate Business Park, Little Island, Cork, Ireland C.F. e P.IVA n. IE3508310BH ha informato codesta Azienda in data 24.04.2023, che ha avviato le procedure per ottenere il parere di Parte II e autorizzazione dell’Autorità locale a condurre, presso la S.S. Centro Diabetologico – Distretto 4 dell’Azienda

Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina e sotto la responsabilità scientifica del prof. Riccardo Candido, lo Studio sperimentale *profit* farmacologico intitolato “*Studio di fase 3, in aperto, di confronto fra la monosomministrazione giornaliera di LY3502970 e la terapia con insulina glargine in pazienti adulti affetti da diabete di tipo 2 e obesità o sovrappeso ed aumentato rischio cardiovascolare (ACHIEVE-4)*” in base alle procedure previste dall’Art. 71 del Regolamento (UE) 2014/536 del 16 aprile 2014;

- che lo sponsor ha avanzato tale richiesta utilizzando esclusivamente il Portale europeo dell’Agenzia Europea del Farmaco (EMA) denominato “*Clinical Trials Information System*” (CTIS), come unico punto di accesso per la presentazione dei dati e delle informazioni concernenti le sperimentazioni cliniche, come previsto dall’Art. 80 del Regolamento, attivo dal 31 gennaio 2022;
- su tale portale lo sponsor ha dichiarato di aver archiviato i documenti dell’istanza (fascicolo di domanda di autorizzazione) come previsti negli elenchi dell’Allegato I del Regolamento (UE) 2014/536, comprendenti anche la modulistica approvata dal Centro di coordinamento nazionale dei Comitati Etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, relativi al Centro sperimentale ASUGI, tra i quali:
 - o le informative ai soggetti da includere nella sperimentazione, modulo per il consenso informato e procedura di acquisizione del consenso informato;
 - o la Dichiarazione di “Idoneità sito specifica”,
 - o il “Curriculum vitae sperimentatore principale”,
 - o la “Dichiarazione di interessi” dello sperimentatore principale,
 - o l’eventuale “Indennità per i partecipanti alla sperimentazione”,
 - o la certificazione della copertura assicurativa,
 - o la bozza di Contratto per la conduzione della Sperimentazione Clinica su medicinali;

precisato che la Dichiarazione di “Idoneità sito specifica” relativa al Centro sperimentale di ASUGI, prescritta dall’art. 50 e al punto N. dell’Allegato I del citato Regolamento (UE), è stata rilasciata, dopo opportuna verifica, dal Rappresentante legale dell’Ente in data 16.02.2023, come anche previsto dall’Art. 1, comma 1 e 2, del DM del Ministero della Salute del 31 dicembre 2021 (GU n. 71 del 25.03.2022), conservata agli atti;

considerato che tali modalità operative sono state adottate nelle more di poter meglio specificare e formalizzare l’iter interno di ASUGI in un nuovo Regolamento unico, reso necessario dall’intervenuta applicazione integrale del richiamato Regolamento (UE) 2014/536, oggi adottato in fase transitoria;

considerato che tale procedura semplificata sostituisce in toto quanto previsto dagli artt. 6 e 10 del *Regolamento per l'effettuazione di sperimentazioni cliniche nell'ambito dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Trieste*, approvato, da ultimo, con decreto n. 373 dd. 22.12.2015 e recepito dall' ex A.S.U.I. di Trieste con decreto n. 242 dd. 02.05.2016, circa il nulla osta aziendale di fattibilità della sperimentazione;

preso atto che la sperimentazione in oggetto è stata valutata in data 21/07/2023 per la Parte II della relazione di valutazione, compresa la conclusione favorevole, da parte del Comitato Etico Regione Toscana – Sezione Area Vasta Centro, ai sensi dell'art. 7 del citato Reg. (EU) n. 536/2014, selezionato dall'Agenzia Nazionale (AIFA), come comunicato con provvedimento n. 2022-502833-25-00 ID 3523 di Aifa prot. Nr. 0099788-03/08/2023-AIFA-AIFA_USC conservata agli atti;

atteso che, per quanto afferisce al trattamento dei dati personali, lo schema di contratto allegato riprende – oltre alle previsioni dello schema AIFA rilasciato da tale Autorità competente in data 21.11.2022 – quanto ulteriormente e specificatamente emendato dal DPO di A.S.U.G.I., non apportando alcuna modifica in tema privacy, e che pertanto non si rende necessario il parere espresso del DPO nel caso di specie;

verificato che, in base alle informazioni ricevute dallo sponsor, si renderà necessario trasferire i dati pseudonimizzati raccolti per la sperimentazione presso la propria società capogruppo con sede in America, che non rientra nell'ambito di applicazione del diritto dell'Unione Europea, in particolare per quanto attiene ai requisiti ex artt. 44 e 45 del GDPR (UE) 2016/679, il promotore ha compilato un documento di Clausole Contrattuali Standard (*Standard Contractual Clauses* non allegato al Contratto ma a disposizione di ASUGI in caso di richiesta), conservato agli atti;

considerato che per questo studio il Promotore ha stipulato una Polizza di Assicurazione di responsabilità civile Sperimentazioni cliniche n. ITLSCQ90170, con la Compagnia Chubb European Group SE, a garanzia dei danni conseguenti all'esecuzione della sperimentazione, conformemente all'Art. 76, comma 1 del citato Regolamento (UE), alle normative vigenti ed in particolare al D.M. 14.07.2009;

atteso che lo Studio è una sperimentazione clinica di fase III di medicinale, e che prevede l'arruolamento competitivo totale di circa 2620 pazienti con Diabete di Tipo 2 (DT2) e sovrappeso o obesità che sono ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari, dei quali 11 presso l'A.S.U.G.I.;

che l'obiettivo principale dello Studio consiste nello stabilire la non inferiorità di LY3502970 per os rispetto all'insulina glargine, s.c., in termini di manifestazione di MACE-4 inteso come Tempo alla prima manifestazione di un MACE-4 tra Infarto del miocardio (IM), ictus, ricovero per angina instabile e morte cardiovascolare;

specificato che trattandosi di Studio *con finalità di lucro*, per la Sperimentazione si prevede un compenso così suddiviso:

1. € 19.486,00 (IVA non applicabile) per paziente e (complessivi € 214.346.00 per n. 11 pazienti), analiticamente descritti nell'Allegato "A", Parte 1 al Contratto; e
2. € 3.300,00 (IVA non applicabile) così suddivisi: - € 1.500,00 per Commissione di avvio del Centro e correlati costi amministrativi, - € 900,00 per Commissione di supporto e monitoraggio economico; - € 900,00 Commissione di chiusura del centro e costi di Archiviazione documentale, analiticamente descritti nell'Allegato "A", Parte 2 al Contratto;

considerato che il corrispettivo per paziente di cui al precedente punto 1. sarà suddiviso in quote secondo l'art. 13 del citato Regolamento per l'effettuazione di sperimentazioni cliniche nell'ambito dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Trieste, recepito, da ultimo, dall' ex A.S.U.I. di Trieste con decreto n. 242 dd. 02.05.2016, con previsione di una quota pari al 25%, relativa al rimborso forfettario dei costi sostenuti dall'Azienda connessi allo svolgimento della sperimentazione, fatto salvo quanto previsto al punto c) dell'art. 12 circa le prestazioni "extra" protocollo;

atteso che i farmaci (LY3502970) oggetto della Sperimentazione, così come gli altri farmaci previsti dal protocollo ed ogni materiale eventualmente necessario all'esecuzione della Sperimentazione, saranno forniti dallo sponsor;

evidenziato che è prevista l'utilizzo di strumentazione biomedica non presente in Azienda e che pertanto si rende necessario contrarre con lo sponsor un comodato d'uso, dettagliatamente riportato all'Art. 5 dell'Allegato contratto economico;

preso atto che la strumentazione in questione, se non oggetto di sperimentazione, deve essere munita di dichiarazione di conformità alle normative e direttive europee relative ai dispositivi medici e che, in quanto strumenti che hanno un'azione diretta sul paziente o su altri macchinari presenti in ASUGI, verranno sottoposti a collaudo di accettazione da parte dei tecnici incaricati dalla SC Ingegneria Clinica, alla presenza di un delegato del Promotore, previ accordi, per le verifiche di corretta installazione e funzionalità e rispetto della normativa vigente, come dichiarato nell'Art. 5.2 dell'Allegato contratto economico;

accertato che sono state espedito le procedure previste in Azienda e in particolare quanto regolamentato nell'art. 6 del Regolamento aziendale recante i criteri per l'ingresso a qualsiasi titolo di nuove apparecchiature biomediche in ASUGI, approvato con DCR n. 1042 del 01.12.2022, come conservato agli atti; e che pertanto lo Studio non comporta costi aggiuntivi a carico del Sistema

Sanitario Nazionale, così come dichiarato nella dichiarazione di fattibilità dal Responsabile dello studio, conservata agli atti;

che il Responsabile dello Studio avrà cura di compilare le Schede Raccolta Dati (CRF/eCRF), fornite dal Promotore, per documentare la partecipazione dei soggetti allo Studio e che l'Azienda e il Responsabile dello Studio consentono l'accesso diretto ai documenti pertinenti durante le visite di monitoraggio e nel corso di eventuali audit e ispezioni da parte delle Autorità competenti, purché non vengano violate le norme in materia di riservatezza e di tutela della privacy dei pazienti;

considerato che il soggetto autorizzato al trattamento dei dati da A.S.U.G.I. per la conduzione scientifica dello Studio in argomento è il prof. Riccardo Candido, sotto la cui responsabilità avverrà l'acquisizione del consenso dei pazienti, anche con riguardo alle modalità di trattamento dei dati necessario al fine della ricerca e alle modalità di comunicazione dei risultati della ricerca stessa;

osservato che, ai sensi dell'art. 16 del citato Regolamento aziendale del 2015, l'attività di sperimentazione deve essere svolta in regime di timbratura in aggiunta alla normale attività istituzionale;

atteso che il Responsabile dello studio ed i suoi Collaboratori provvederanno ad ottenere il consenso informato scritto dai soggetti sottoposti allo Studio, prima dell'arruolamento, previa una completa ed esauriente esposizione dello studio, utilizzando le Informative ed i Consensi approvati dal Comitato Etico Regione Toscana – Sezione Area Vasta Centro;

precisato che il Responsabile dello studio ed i suoi Collaboratori dovranno avere la massima attenzione ad ogni evento avverso che si dovesse manifestare nel corso dello stesso e che dovranno darne comunicazione al Promotore, al Comitato Etico ed al Servizio di Farmacia aziendale per i dovuti successivi adempimenti;

constatato che sono state rispettate tutte le procedure per l'autorizzazione ed assolte tutte le condizioni come da documentazione conservata agli atti;

rilevato che il provvedimento è proposto dal Direttore ad interim della SC RICERCA E INNOVAZIONE CLINICO ASSISTENZIALE, che attesta la regolarità tecnica, amministrativa e la legittimità dell'atto e i cui uffici ne hanno curato l'istruzione e la redazione;

acquisito il parere favorevole del Direttore Sanitario, del Direttore Amministrativo e del Direttore dei Servizi Sociosanitari f.f., ciascuno per le materie di propria competenza;

IL DIRETTORE GENERALE

DECRETA

per quanto esposto in narrativa:

1. di autorizzare il prof. Riccardo Candido, della S.S. Centro Diabetologico – Distretto 4 – dell'A.S.U.G.I. a condurre, sotto la sua responsabilità, presso la predetta Struttura Complessa, lo Studio sperimentale *con finalità di lucro* intitolato “*Studio di fase 3, in aperto, di confronto fra la monosomministrazione giornaliera di LY3502970 e la terapia con insulina glargine in pazienti adulti affetti da diabete di tipo 2 e obesità o sovrappeso ed aumentato rischio cardiovascolare (ACHIEVE-4)*”, secondo le modalità indicate nel protocollo di studio approvato dal Comitato Etico unico nazionale, Comitato Etico Regione Toscana – Sezione Area Vasta Centro, selezionato da AIFA per la valutazione di Parte II del Regolamento (UE) nr. 2014/536 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 Aprile 2014, che ha espresso parere favorevole in data 21/07/2023 comunicato con provvedimento n. 2022-502833-25-00 ID 3523 di Aifa prot. Nr. 0099788-03/08/2023-AIFA-AIFA_USC conservata agli atti;
2. di approvare il testo del Contratto con Eli Lilly Cork Limited, con sede legale in Island House, Eastgate Road, Eastgate Business Park, Little Island, Cork, Ireland C.F. e P.IVA n. IE3508310BH, allegato al presente provvedimento e che dello stesso diviene parte integrante;
3. che le attrezzature per l'esecuzione dello studio, unitamente al pertinente materiale d'uso, sono concesse in comodato d'uso gratuito dallo sponsor ad ASUGI, che accetta ai sensi e per gli effetti degli artt. 1803 e ss. c.c., valutata dalla SC Ingegneria Clinica, come previsto dal Regolamento aziendale recante i criteri per l'ingresso a qualsiasi titolo di nuove apparecchiature biomediche in ASUGI, approvato con DCR n. 1042 del 01.12.2022;
4. di disporre che:
 - a. il Responsabile dello studio ed i suoi Collaboratori, prima di dare avvio allo stesso, accertino la sussistenza di ogni garanzia a rispetto delle norme di legge e dei regolamenti vigenti volti a tutelare la dignità personale dei soggetti coinvolti nello studio, ivi compreso il necessario consenso informato e pertanto forniscano adeguate e complete informazioni al paziente ed acquisiscano il consenso informato scritto dal medesimo, utilizzando le Informative ed i Consensi approvati dal Comitato Etico unico nazionale , Comitato Etico Regione Toscana – Sezione Area Vasta Centro;

- b. il Responsabile dello studio ed i suoi Collaboratori, nell'effettuare lo stesso, in nessun caso forniscano ad altri soggetti dati personali ma solo ed esclusivamente informazioni e dati anonimi;
 - c. il Responsabile dello studio trasmetta alla Direzione Sanitaria dell'A.S.U.G.I., alla S.C. Ricerca e Innovazione clinico assistenziale nonché alla Segreteria del Comitato Etico unico nazionale Comitato Etico Regione Toscana – Sezione Area Vasta Centro la comunicazione di avvio e di conclusione dello stesso, accompagnata da una relazione con i risultati ottenuti nonché di inviare annualmente un rapporto sull'andamento della sperimentazione ("Rapporto sullo Stato di Avanzamento" secondo il D.M. 15.07.1997);
5. di delegare il Direttore ad interim della SC Ricerca e Innovazione Clinico Assistenziale alla firma di tutti gli atti inerenti e conseguenti all'adozione del presente provvedimento;
6. di suddividere il corrispettivo per paziente previsto nell'Allegato A2, Parte 1 al Contratto nelle quote secondo l'art. 13 dell'attuale Regolamento vigente, con previsione di una quota pari al 25%, relativa al rimborso forfettario dei costi sostenuti dall'Azienda connessi allo svolgimento della sperimentazione, fatto salvo quanto previsto al punto c) dell'art. 12 del Regolamento stesso circa le prestazioni "extra" protocollo.

L'introito conseguente al presente provvedimento sarà contabilizzato al conto 630.300.700 "Sperimentazioni" del bilancio aziendale di competenza da suddividere in quote secondo gli artt. 12 e 13 del Regolamento per l'effettuazione di sperimentazioni cliniche nell'ambito dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Trieste, approvato, da ultimo, con decreto n. 373 dd. 22.12.2015 e recepito dall' ex A.S.U.I. di Trieste con decreto n. 242 dd. 02.05.2016.

Il compenso da erogare ai professionisti coinvolti nella sperimentazione farà carico ai conti 305.100.800.400.10 "Compensi per sperimentazioni cliniche", 320.100.100.100.90.5 "Oneri sociali dirigenza medica e veterinaria", 400.100 "IRAP personale dipendente", 305.100.650.600.45 "Quota di perequazione", del bilancio di competenza.

Il presente provvedimento diviene esecutivo, ai sensi dell'art. 4 della L.R. 21/92, dalla data di pubblicazione all'Albo aziendale telematico.

IL DIRETTORE GENERALE
dott. Antonio Poggiana

Parere favorevole del
Direttore Sanitario
dott. Andrea Longanesi

Parere favorevole del
Direttore Amministrativo
dott. Eugenio Possamai

Parere favorevole del
Direttore dei Servizi Sociosanitari f.f.
dott.ssa Marilena Francioso

Elenco firmatari

ATTO SOTTOSCRITTO DIGITALMENTE AI SENSI DEL D.P.R. 445/2000 E DEL D.LGS. 82/2005 E SUCCESSIVE MODIFICHE E INTEGRAZIONI

Questo documento è stato firmato da:

NOME: ANTONIO POGGIANA
CODICE FISCALE: PGGNTN64M30C743F
DATA FIRMA: 06/12/2023 16:20:45
IMPRONTA: 238F0EF7FA64C6BDF7DCB6A4D577EAFB5BDEF3C347F15910BAC70C40FD3726815BDEF3C347F15910BAC70C40FD372681F1CA0FAE2EB6AD809FD5486A783AB7CF1CA0FAE2EB6AD809FD5486A783AB7CF333BB65170492C47E12580AABF21ED1333BB65170492C47E12580AABF21ED10F408FCF50BD43F7C4D47C329EC06E96

NOME: EUGENIO POSSAMAI
CODICE FISCALE: PSSGNE59M27C957L
DATA FIRMA: 06/12/2023 16:38:15
IMPRONTA: 220872A7383A048327559EDAF9280C2830E4DF71124499BDC4B8D732D2D0F56A30E4DF71124499BDC4B8D732D2D0F56AA47A389ED06B5C7A88AB19BF7476829EA47A389ED06B5C7A88AB19BF7476829E4E25C8F824CB731665620B6A276A582A4E25C8F824CB731665620B6A276A582ABB95F891E67EB2A8C1D6E9544D5ECEFC

NOME: ANDREA LONGANESI
CODICE FISCALE: LNGNDR61R19A547T
DATA FIRMA: 06/12/2023 16:50:31
IMPRONTA: 3247B7F3A2EC19215A116D38A8E962C71CF5F0E3BD443A0020B98286E9CE48B81CF5F0E3BD443A0020B98286E9CE48B8CD1EEC755FF8EB431EF65EB4A7C9D197CD1EEC755FF8EB431EF65EB4A7C9D1975EAF4FCEA82B6CD3F76D75FCD5530EB35EAF4FCEA82B6CD3F76D75FCD5530EB3A6DCAD2500ECB8FFABB2F284950D3277

NOME: MARILENA FRANCIOSO
CODICE FISCALE: FRNMLN57L54E098U
DATA FIRMA: 07/12/2023 08:59:21
IMPRONTA: 28A36256F84FB9D40BE6C7899113CB9409F2C6DD6F973403D2BD0ED039CF5BA809F2C6DD6F973403D2BD0ED039CF5BA8A985149944415DB27388CC970F836CBA985149944415DB27388CC970F836CBA7ABD61D9D7AE2AB08EDEB1524150F93A7ABD61D9D7AE2AB08EDEB1524150F93A9DF578EDD6BCD24A8CE19B99D6446C78