

SC RICERCA E INNOVAZIONE CLINICO ASSISTENZIALE - 402 REG.DEC.

OGGETTO: Autorizzazione alla conduzione dello Studio sperimentale senza fine di lucro farmacologico intitolato "Rianimazione CardioPolmonare con Argon – Studio CPAr". Presa d'atto dell'approvazione per la Parte II dello studio ai sensi del Regolamento (UE) 2014/536, da parte del Comitato Etico Territoriale Lombardia 3 e approvazione dello schema di contratto economico con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, con sede in Milano, 20156, via Mario Negri 2, C.F. e P.I. n. 03254210150. (N. Ordine 049/2025H#NewRegUe#).

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

**DECRETO
DEL DIRETTORE GENERALE**

L'anno **duemilaventicinque**
il giorno quindici del mese di **MAGGIO**

IL DIRETTORE GENERALE

dott. Antonio Poggiana

nominato con Delibera della Giunta Regionale n° 2002 dd. 20 dicembre 2024

OGGETTO: Autorizzazione alla conduzione dello Studio sperimentale *senza fine di lucro* farmacologico intitolato "*Rianimazione CardioPolmonare con Argon – Studio CPar*". Presa d'atto dell'approvazione per la Parte II dello studio ai sensi del Regolamento (UE) 2014/536, da parte del Comitato Etico Territoriale Lombardia 3 e approvazione dello schema di contratto economico con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS, con sede in Milano, 20156, via Mario Negri 2, C.F. e P.I. n. 03254210150. (N. Ordine 049/2025H#NewRegUe#).

Stato Membro:	Italia
N. Ordine	049/2025H#NewRegUe#
Protocollo numero:	CPar version n.4.0 del 16/10/2024
Numero EU CT (Eudrac):	2024-51686727-00
CTIS - ID	Substantial Modification, SM-1 38734
Titolo dello Studio	<i>"Rianimazione CardioPolmonare con Argon – Studio CPar"</i> .
Tipologia dello studio / Fase della sperimentazione	Studio multicentrico, randomizzato in aperto di fase 2
Nome dell'IMP	miscela di gas Argon (Ar) e ossigeno (O2)
Nome del DM	Bellavista 1000 argon <i>sw modified</i>
Promotore	Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS
CRO	/
Centro sperimentale ASUGI	SC (UCO) Anestesia Rianimazione e terapia Antalgica - Asugi
Sperimentatore principale	Prof. Erik Roman Pognuz
Data di Idoneità sito specifica (Art. 1, DM 31 dicembre 2021)	Rilasciata dal Rappresentante dell'Ente in data 07.02.2025
Durata dello studio	55 mesi

Premesso che con L.R. FVG 17 dicembre 2018, n. 27 "Assetto istituzionale e organizzativo del Servizio Sanitario regionale", così come attuata giusta D.G.R. FVG n. 2174 dd. 12.12.2019 resa esecutiva con decreto del Presidente della Regione Autonoma FVG n. 0223/Pres. dd. 20.12.2019 debitamente pubblicato ex lege ed esecutivo, è stata costituita a decorrere dal giorno 1 gennaio 2020 l'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (A.S.U. G.I.);

visto il dec. ASUGI n. 454 dd. 19.05.2022 e s.m.i. di adozione dell'Atto Aziendale dell'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina in applicazione del quarto comma dell'art. 54 della LR FVG 12 dicembre 2019 n. 22;

considerato che con dec. ASUGI n. 701 dd. 29.07.2022 e s.m. e i. si è data attuazione all'Atto Aziendale approvato con decreto n. 454/2022 approvando le declaratorie delle funzioni delle strutture

e aree dipartimentali, delle strutture complesse e delle strutture semplici a valenza dipartimentale attuando la ricognizione degli incarichi gestionali di direzione di struttura complessa e di struttura semplice dipartimentale;

atteso che con D.G.R. FVG n. 2002 dd. 20.12.2024 il dott. Antonio Poggiana è stato nominato Direttore Generale dell'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (A.S.U. G.I.);

rilevato che:

- l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS, con sede in Milano, 20156, via Mario Negri 2, ha informato codesta Azienda in data 06/03/2025 che ha avviato le procedure per ottenere approvazione di modifica sostanziale (SM) e autorizzazione dell'Autorità locale a condurre, presso la Struttura Complessa SC (UCO) Anestesia Rianimazione e Terapia Antalgica dell'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina e sotto la responsabilità scientifica del Prof. Erik Roman Pognuz, lo Studio sperimentale farmacologico e contemporanea Indagine Clinica di dispositivo medico, *senza scopo di lucro*, intitolato *"Rianimazione CardioPolmonare con Argon – Studio CPAr"* in base alle procedure previste per le autorizzazioni di una SM per la Parte I+II dal Regolamento (UE) 2014/536 del 16 aprile 2014 e del Regolamento (UE) n. 2017/745 del 5 aprile 2017;
- 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 e procedura dell'Allegato II del Regolamento (UE) 2014/536 del 16 aprile 2014;
- su tale portale lo sponsor ha dichiarato di aver archiviato i documenti dell'istanza come previsti dal Capo III – Procedura di Autorizzazione a una Modifica Sostanziale di una Sperimentazione clinica – e dagli elenchi dell'Allegato II 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:
 - le informative ai soggetti da includere nella sperimentazione, modulo per il consenso informato e procedura di acquisizione del consenso informato;
 - la Dichiarazione di "Idoneità sito specifica",
 - il "Curriculum vitae sperimentatore principale",

- la “Dichiarazione di interessi” dello sperimentatore principale,
- l’eventuale “Indennità per i partecipanti alla sperimentazione”,
- la certificazione della copertura assicurativa,
- 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 07/02/2025, 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;

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 04/03/2025 per la Parte II della relazione di valutazione, con conclusione favorevole da parte del Comitato Etico Territoriale Lombardia 3, ai sensi dell’art. 23 (SM) del Regolamento (UE) n. 536/2014, comunicato con nota AIFA Prot. N. 0027585-04/03/2025-AIFA-AIFA_USC-P, conservata agli atti;

rilevato che lo studio si configura, contemporaneamente, come una sperimentazione di medicinale ad uso umano (miscela di Argon ed Ossigeno) ed indagine clinica di Dispositivo Medico (Bellavista 1000 argon *sw modified*), in applicazione dell’Art. 62 del Regolamento (UE) n. 2017/745;

avendo approfondito che:

- per lo studio originario, di cui il presente è una Modifica Sostanziale, il Ministero della Salute, attraverso l’Ufficio 6 – Sperimentazioni cliniche di dispositivi medici della Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico, aveva rilevato che “non sono stati ravvisati motivi ostativi all’impiego del dispositivo medico in questione nell’indagine clinica” *de quo*, comunicato con Nota Prot. N. 0047438-12/08/2019-DGDMF-MDS-P, conservata agli atti;

- il protocollo della sperimentazione, come emendato, essendo già stato sottoposto sul portale unico (CTIS) e seguendo il nuovo regolatorio UE non sarà valutato da altro CE, avendo anche ottenuto l'autorizzazione AIFA, conservata agli atti, così come rilevato dallo stesso Direttore dell'Ufficio 6 – Sperimentazioni cliniche di dispositivi medici della Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico in occasione di specifico quesito sottoposto dal Comitato Etico Territoriale (CET) delle Marche, con @mail dd. 16 novembre 2023 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 in paesi al di fuori dell'Unione Europea che non rientrano 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. A1202251623-LB / A1B105383-LB, con la compagnia Lloyd's Insurance Company S.A., 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 e che questa prevede massimali di risarcimento adeguati ai probabili eventi avversi che potrebbero occorrere in corso di sperimentazione;

atteso che:

- lo Studio è lo sviluppo e la continuazione di una sperimentazione clinica di medicinale e contemporanea indagine clinica di dispositivo medico, inizialmente avviato come trial di fase I-II, disegnato per valutare la sicurezza del gas medicale Argon nella rianimazione nei pazienti comatosi con Arresto Cardiaco (AC),
- il *Data Safety Monitoring Board* (DSMB), nell'analisi ad interim dei primi 30 soggetti partecipanti, ne ha valutato la sicurezza del trattamento sperimentale,

- lo stesso DSMB ha supportato la possibilità di continuare la sperimentazione come trial di fase II, non apportando modifiche allo schema di trattamento ma modificando (SM) solo gli end-point dello studio, nonché la dimensione campionaria, estendendola a 120 soggetti ammessi in terapia intensiva dopo rianimazione da arresto cardiaco extra-ospedaliera a livello globale, dei quali circa 30 presso l'ASUGI;

evidenziato che l'intervento oggetto di sperimentazione prevede la ventilazione polmonare con una miscela di Argon (Ar) 70% / Ossigeno (O₂) 30% durante le prime 4 ore di cure intensive post-rianimatorie e che l'obiettivo principale dello Studio consiste nel valutare l'efficacia del trattamento con Argon nel ridurre il danno neurologico post-arresto cardiaco, valutata come concentrazione sierica dell'enolasi neuronale specifica (NSE), un biomcatore consolidato del danno cerebrale;

specificato che trattandosi di studio *senza scopo di lucro*, per la Sperimentazione non è previsto alcun compenso, e che lo Studio non comporta costi aggiuntivi a carico del Sistema Sanitario Nazionale;

atteso che i prodotti farmaceutici oggetto della Sperimentazione (Miscela di gas Argon e Ossigeno) oggetto della Sperimentazione, saranno forniti dallo sponsor;

evidenziato che è anche oggetto di Indagine Clinica l'utilizzo di strumentazione biomedicale 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, 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. Erik Roman Pognuz, 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 Territoriale Lombardia 3;

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 assolve tutte le condizioni come da documentazione conservata agli atti;

rilevato che il provvedimento è proposto dal Direttore della *f.f.* della SC RICERCA E INNOVAZIONE CLINICO ASSISTENZIALE, che attesta la regolarità tecnica, amministrativa e la legittimità dell'atto nonché la copertura della spesa prevista nel budget assegnato per l'anno in corso;

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

IL DIRETTORE GENERALE

DECRETA

per quanto esposto in narrativa:

1. di autorizzare il Prof. Erik Roman Pognuz, della SC (UCO) Anestesia Rianimazione e terapia Antalgica dell'A.S.U.G.I. a condurre, sotto la sua responsabilità, presso la predetta Struttura Complessa, lo Studio sperimentale *con scopo di lucro* intitolato " *Rianimazione CardioPolmonare con Argon – Studio CPAr*" secondo le modalità indicate nel protocollo di studio approvato dal Comitato Etico Territoriale Lombardia 3, in data 4 Marzo 2025, selezionato da AIFA per la valutazione della Modifica Sostanziale (SM) di Parte II del Regolamento (UE) nr. 2014/536 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 Aprile 2014;
2. di approvare lo schema di Contratto con l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS, con sede in Milano, 20156, via Mario Negri 2, C.F. e P.I. n. 03254210150, allegato al presente provvedimento e che dello stesso diviene parte integrante;
3. 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 Territoriale Lombardia 3;
 - 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, 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);
4. di delegare il Direttore *f.f.* della SC Ricerca e Innovazione Clinico Assistenziale alla firma di tutti gli atti di propria competenza inerenti e conseguenti all'adozione del presente provvedimento.

Nessuna spesa consegue all'adozione del presente provvedimento che diviene esecutivo, ai sensi dell'art. 4 della L.R. 21/92, dalla data di pubblicazione all'Albo aziendale telematico.

Il Responsabile dell'Istruttoria
Daniele Glavina

IL DIRETTORE GENERALE
dott. Antonio Poggiana

Parere favorevole del
Direttore Sanitario
dott. Daniele Pittioni

Parere favorevole del
Direttore Amministrativo
dott. Eugenio Possamai

Parere favorevole del
Direttore dei Servizi Sociosanitari
dott. Giulio Antonini

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: EUGENIO POSSAMAI
CODICE FISCALE: PSSGNE59M27C957L
DATA FIRMA: 15/05/2025 11:56:53
IMPRONTA: 3AEBDCDDD398C0F7BCC5E4CF1A6F7C089F4741424308EC89DBD1C3056354F71C9F4741424308EC89DBD1C3056354F71CD996F294AB5D5774DE5E530CE9311EFC
D996F294AB5D5774DE5E530CE9311EFC6927E62F3E630E3E5447400D441F5BD2
6927E62F3E630E3E5447400D441F5BD28ECE71DB16A9586AF9CC7BC141274F54

NOME: DANIELE PITTIONI
CODICE FISCALE: PTTDNL61R10L483B
DATA FIRMA: 15/05/2025 12:08:48
IMPRONTA: 08FFD2E5DB7FA1983EA63C3125A1E3F74AB0ABBDA36D91C961986E6E532C3BBF
4AB0ABBDA36D91C961986E6E532C3BBFD1E7DE1AC888C47D29676B6E9240DB2E
D1E7DE1AC888C47D29676B6E9240DB2E902356A73A24AEDF76B1F35B2733DC33
902356A73A24AEDF76B1F35B2733DC3352D81B142BA3CDA59DB1A116774E82A8

NOME: GIULIO ANTONINI
CODICE FISCALE: NTNGLI66S23L736J
DATA FIRMA: 15/05/2025 12:19:19
IMPRONTA: C6C7509F031D0934116E165C7C01227B43EF2BE0AB3EA97FD7E0174A2E8F9782
43EF2BE0AB3EA97FD7E0174A2E8F9782539F983A46B48630E20D4FB2ABB6033F
539F983A46B48630E20D4FB2ABB6033FA350AF5CA74523EBB70F8770A69640C0
A350AF5CA74523EBB70F8770A69640C006B9732C4182E5A00D89A47032A57C96

NOME: ANTONIO POGGIANA
CODICE FISCALE: PGGNTN64M30C743F
DATA FIRMA: 15/05/2025 13:11:10
IMPRONTA: 0C2A651B0AE1B2927CE428B889B7FBC96F5D2B2725F204B3AAB41B8C81428A12
6F5D2B2725F204B3AAB41B8C81428A12C133BA0B5E1D57B6CA35A14CDCC19DA3
C133BA0B5E1D57B6CA35A14CDCC19DA328BEEC9E0CB529E2703AF1FB6B28D3BD
28BEEC9E0CB529E2703AF1FB6B28D3BD24563AB102E893D16414BBAAB9EF37B4