



SC RICERCA E INNOVAZIONE CLINICO ASSISTENZIALE - 705 REG.DEC.

**OGGETTO:** Autorizzazione alla conduzione dello Studio sperimentale con fine di lucro farmacologico intitolato “Studio adattativo di Fase 1b/3, in doppio cieco, randomizzato, controllato con controllo attivo, in tre fasi, sui biomarcatori per valutare tazemetostat o placebo in combinazione con lenalidomide più rituximab in soggetti con linfoma follicolare recidivante/refrattario” (EZH-302). Presa d’atto dell’approvazione per la Parte II dello studio ai sensi del Regolamento (UE) 2014/536, da parte del Comitato Etico della Romagna - CEROM e approvazione del contratto economico con Parexel International (IRL) Limited), con sede legale in 70 Sir John Rogerson's Quay Dublin 2 Ireland P.IVA n. \_ . IE 3249971HH, (N. Ordine 024/2023H#NewRegUe#).

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

**DECRETO  
DEL DIRETTORE GENERALE**

L’anno **duemilaventiquattro**  
il giorno dodici del mese di SETTEMBRE

**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 intitolato “*Studio adattativo di Fase 1b/3, in doppio cieco, randomizzato, controllato con controllo attivo, in tre fasi, sui biomarcatori per valutare tazemetostat o placebo in combinazione con lenalidomide più rituximab in soggetti con linfoma follicolare recidivante/refrattario*” (EZH-302). Presa d’atto dell’approvazione per la Parte II dello studio ai sensi del Regolamento (UE) 2014/536, da parte del Comitato Etico della Romagna - CEROM e approvazione del contratto economico con Parexel International (IRL) Limited), con sede legale in 70 Sir John Rogerson's Quay Dublin 2 Ireland P.IVA n. \_\_. IE 3249971HH, (N. Ordine 024/2023H#NewRegUe#).

<b>Stato Membro:</b>	Italia
<b>N. Ordine</b>	014/2023H#NewRegUe#
<b>Protocollo numero:</b>	EZH-302 - Protocollo versione V3.0 del 02/08/2022
<b>Numero EU CT (Eudrac):</b>	2019-00333342
<b>Titolo dello Studio</b>	<i>“Studio adattativo di Fase 1b/3, in doppio cieco, randomizzato, controllato con controllo attivo, in tre fasi, sui biomarcatori per valutare tazemetostat o placebo in combinazione con lenalidomide più rituximab in soggetti con linfoma follicolare recidivante/refrattario” (EZH-302)</i>
<b>Tipologia dello studio / Fase della sperimentazione</b>	Studio adattativo di Fase 1b/3 , in doppio cieco, randomizzato, multicentrico
<b>Durata dello studio</b>	48 mesi
<b>Promotore</b>	Epizyme, Inc
<b>CRO</b>	PAREXEL
<b>Centro sperimentale ASUGI</b>	SC Ematologia
<b>Sperimentatore principale</b>	Prof. Francesco Zaja
<b>Data di Idoneità sito specifica (Art. 1, DM 31 dicembre 2021)</b>	Rilasciata dal Rappresentante dell’Ente in data 21.12.2023
<b>Data di rilascio di Autorizzazione AIFA</b>	provvedimento AIFA prot. Nr. 0078168-17/06/2024-AIFA-AIFA_USC-P in data 17.06.2024
<b>Pazienti partecipanti allo studio</b>	previsti 70 pazienti a livello globale, dei quali 2 presso il Centro di ASUGI

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 la costituita a decorrere dal giorno 1 gennaio 2020 l'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina (A.S.U. G.I.);

atteso che con D.G.R. FVG n. 2266 dd. 27.12.2019 il dott. Antonio Poggiana è stato nominato Direttore Generale dell'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;

rilevato che:

- la CRO PAREXEL INTERNATIONAL, con sede legale in Via Pietro Paleocapa, 7, 20121 Milano, ha informato codesta Azienda in data 13.12.2023 per conto dello sponsor, Epizyme, Inc, che ha avviato le procedure per ottenere il parere di Parte II e autorizzazione dell'Autorità locale a condurre, presso la Struttura Complessa Ematologia dell'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina e sotto la responsabilità scientifica del prof. Francesco Zaja, lo Studio sperimentale *con scopo di lucro* farmacologico intitolato "*Studio in aperto per valutare la sicurezza, l'efficacia, la farmacocinetica e la farmacodinamica di povetacept in soggetti con citopenie autoimmuni (RUBY-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:

- 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 21.12.2023, 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 17.06.2024 per la Parte II della relazione di valutazione, compresa la conclusione favorevole, da parte del Comitato Etico della Romagna - CEROM, ai sensi dell’art. 7 del citato Reg. (EU) n. 536/2014, selezionato dall’Agenzia Nazionale (AIFA), come comunicato con provvedimento n. 2019-003333-42ID 1846 di AIFA prot. Nr. 0078168-17/06/2024-AIFA-AIFA\_USC-P, 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. WIBCET20178, 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;

atteso che lo Studio è una sperimentazione clinica di fase 3, e che prevede l'arruolamento totale di 70 pazienti a livello globale con soggetti con linfoma follicolare recidivante/refrattario, dei quali 2 presso l'A.S.U.G.I.;

che l'obiettivo principale dello Studio consiste nel valutare la sicurezza e la tollerabilità di *tazemetostat* in combinazione con *lenalidomide* + *rituximab* (R2) in soggetti con linfoma follicolare (LF) recidivante/refrattario (R/R) e selezionare una dose raccomandata di fase 3 (RP3D) di *tazemetostat* per un'ulteriore valutazione nella fase 3;

specificato che trattandosi di Studio *con scopo di lucro*, per la Sperimentazione è previsto un compenso così suddiviso:

1. € 85.447,23 (IVA non applicabile) per paziente completato e complessivi € 170.894,46 (IVA non applicabile) per n. 2 pazienti ("costo paziente") analiticamente descritti nell'Allegato "A", Parte 1 al Contratto;
2. € 3.300,00 (IVA non applicabile) quale Corrispettivo del Centro, Commissioni di avvio del Centro, Commissioni amministrative e Commissioni di chiusura del Centro e Archiviazione dati, 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 il farmaco *Tazemetostat (EPZ-6438)* oggetto della Sperimentazione, così come gli altri farmaci previsti dal protocollo ed ogni materiale eventualmente necessario all'esecuzione della Sperimentazione, saranno forniti dallo sponsor;

considerato che per lo svolgimento della sperimentazione non è necessario l'utilizzo di altre attrezzature o strumentazioni specifiche concesse in comodato d'uso gratuito dallo sponsor ad ASUGI e che, pertanto, non si è resa necessaria la verifica da parte della specifica linea di lavoro attivata dalla Direzione Amministrativa;

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. Francesco Zaja, 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 della Romagna - CEROM;

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 f.f. 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, ciascuno per le materie di propria competenza;

## **IL DIRETTORE GENERALE**

### **DECRETA**

per quanto esposto in narrativa:

1. di autorizzare il prof. Francesco Zaja, della S.C. Ematologia dell'A.S.U.G.I. a condurre, sotto la sua responsabilità, dopo l'adempimento delle condizioni poste da AIFA, presso la predetta Struttura Complessa, lo Studio sperimentale *con scopo di lucro* intitolato *Studio adattativo di Fase 1b/3, in doppio cieco, randomizzato, controllato con controllo attivo, in tre fasi, sui biomarcatori per valutare tazemetostat o placebo in combinazione con lenalidomide più rituximab in soggetti con linfoma follicolare recidivante/refrattario* (EZH-302), secondo le modalità indicate nel protocollo di studio approvato dal Comitato Etico territoriale Sicilia, 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 subordinato all'adempimento delle condizioni inerenti la revisione degli endpoint e l'aggiornamento dei criteri di inclusione, in data 17.06.2024 comunicato con provvedimento n. 2019-003333-42ID 1846 di AIFA prot. Nr. 0078168-17/06/2024-AIFA-AIFA\_USC-P, conservata agli atti;
2. di approvare il testo del Contratto con Parexel International (IRL) Limited), con sede legale in 70 Sir John Rogerson's Quay Dublin 2 Ireland P.IVA n. \_\_. IE 3249971HH, 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 della Romagna - CEROM;
  - 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 S.C. Ricerca e Innovazione Clinico Assistenziale alla firma di tutti gli atti di propria competenza inerenti e conseguenti all'adozione del presente provvedimento;
  5. 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. 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: 12/09/2024 13:54:00

IMPRONTA: 5B41E428F2B72D533A7067D4A5B75675C6E3431B1BAC75B109BD998C79CCC44E  
C6E3431B1BAC75B109BD998C79CCC44E05C024076D1DF4EA8C27C2338C3C2F85  
05C024076D1DF4EA8C27C2338C3C2F856D542D0E9995366E36BA20831D92ECFA  
6D542D0E9995366E36BA20831D92ECFA081A85FDC9D70B4ACF991915E4917A8C

NOME: GIULIO ANTONINI

CODICE FISCALE: NTNGLI66S23L736J

DATA FIRMA: 12/09/2024 14:12:17

IMPRONTA: 0659FDDCE10F207FB4C89F45893AD0DF51D914842F6FE8DC0C0D23F76BFCC034  
51D914842F6FE8DC0C0D23F76BFCC0344B677528967348E92DD53763750A538D  
4B677528967348E92DD53763750A538D7196D90DDF763C5719AD5F4FEDAB7C25  
7196D90DDF763C5719AD5F4FEDAB7C256666AA8D07855172CB5B90D3B4D95045

NOME: DANIELE PITTIONI

CODICE FISCALE: PTTDNL61R10L483B

DATA FIRMA: 12/09/2024 14:53:15

IMPRONTA: 7E493FE6ECB57F82194367B43883EC8242733078E1030E1044FDE70B42B0C090  
42733078E1030E1044FDE70B42B0C0907E188000781EEA249BB7370A05408B27  
7E188000781EEA249BB7370A05408B27F31BF0D32F71C896E8137CA7A14BDFD5  
F31BF0D32F71C896E8137CA7A14BDFD57C1D2235432FBC233216956B3B54004E

NOME: ANTONIO POGGIANA

CODICE FISCALE: PGGNTN64M30C743F

DATA FIRMA: 12/09/2024 15:45:19

IMPRONTA: 2A47F6C7987A5714CD6966D7EFC0BE08787563F7BA398D7265D6C7B39B9C195A  
787563F7BA398D7265D6C7B39B9C195AF3D64593F9C06B0C458E8B093E9D6AAE  
F3D64593F9C06B0C458E8B093E9D6AAE1D30C3D8FB093B8096C0C9EDD11AE2C  
E1D30C3D8FB093B8096C0C9EDD11AE2C166676B55C198158F23CD1BD4E8131