

SC RICERCA E INNOVAZIONE CLINICO ASSISTENZIALE - 744 REG.DEC.

OGGETTO: Autorizzazione alla conduzione dello Studio sperimentale con fine di lucro denominato “Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo per dimostrare l’efficacia e la sicurezza di Milvexian, un inibitore orale del fattore XIa, per la prevenzione dell’ictus dopo un ictus ischemico acuto o un attacco ischemico transitorio ad alto rischio (Milvexian)”. Presa d’atto dell’approvazione per la Parte II dello studio ai sensi del Regolamento (UE) 2017/536, da parte del CE unico nazionale di Bergamo e approvazione del contratto economico con Janssen Research & Development, LLC con sede legale in 920 Route 202 South, Raritan, New Jersey 08869, Stati Uniti e con la CRO IQVIA RDS Italy S.r.l., con sede legale in Via Fabio Filzi n. 29, 20124 Milano, C.F. e P.IVA n. IT11351910150 (N. Ordine 006/2023H#NewRegUe#).

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

**DECRETO
DEL DIRETTORE GENERALE**

L’anno **duemilaventitre**
il giorno otto del mese di SETTEMBRE

IL DIRETTORE GENERALE

dott. Antonio Poggiana

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

Documento sottoscritto con firma digitale e successivamente sottoposto ad archiviazione e conservazione legale, secondo la normativa vigente

OGGETTO: Autorizzazione alla conduzione dello Studio sperimentale con fine di lucro denominato “Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo per dimostrare l’efficacia e la sicurezza di Milvexian, un inibitore orale del fattore XIa, per la prevenzione dell’ictus dopo un ictus ischemico acuto o un attacco ischemico transitorio ad alto rischio (Milvexian)”. Presa d’atto dell’approvazione per la Parte II dello studio ai sensi del Regolamento (UE) 2017/536, da parte del CE unico nazionale di Bergamo e approvazione del contratto economico con Janssen Research & Development, LLC con sede legale in 920 Route 202 South, Raritan, New Jersey 08869, Stati Uniti e con la CRO IQVIA RDS Italy S.r.l., con sede legale in Via Fabio Filzi n. 29, 20124 Milano, C.F. e P.IVA n. IT11351910150 (N. Ordine 006/2023H#NewRegUe#).

Stato Membro:	Italia – 1801 Trieste
N. Ordine	006/2023H#NewRegUe#
Protocollo numero:	70033093STR3001
CTIS ID:	1210
Numero EU CT (Eudrac):	2022-501176-26-00
Titolo dello Studio	<i>“Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo per dimostrare l’efficacia e la sicurezza di Milvexian, un inibitore orale del fattore XIa, per la prevenzione dell’ictus dopo un ictus ischemico acuto o un attacco ischemico transitorio ad alto rischio” (Milvexian)</i>
Tipologia dello studio / Fase della sperimentazione	studio di fase III, randomizzato, multicentrico, internazionale con arruolamento competitivo
Durata dello studio	
Promotore	Janssen Research & Development, LLC con sede legale in 920 Route 202 South, Raritan, New Jersey 08869, Stati Uniti e Janssen-Cilag International NV con sede legale in Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgio
CRO	IQVIA RDS Italy S.r.l., con sede legale in Via Fabio Filzi n. 29, 20124 Milano, C.F. e P.IVA n. IT11351910150
Centro Coordinatore italiano	Bergamo
Centro sperimentale ASUGI	1801 Struttura Complessa (UCO) di Clinica Neurologica Ospedale Cattinara, Trieste
Sperimentatore principale	Dott. Marcello Naccarato
Data di Idoneità sito specifica (Art. 1, DM 31 dicembre 2021)	Rilasciata dal Rappresentante dell’Ente in data 30.01.2023

Premesso che:

- la CRO IQVIA RDS Italy S.r.l., con sede legale in Via Fabio Filzi n. 29, 20124 Milano, C.F. e P.IVA n. IT11351910150 ha informato codesta Azienda in data 01.12.2022 per conto dello

sponsor, Janssen Research & Development, LLC con sede legale in 920 Route 202 South, Raritan, New Jersey 08869, Stati Uniti, che ha avviato le procedure per ottenere il parere di Parte II e autorizzazione dell'Autorità locale a condurre, presso la Struttura Complessa (UCO) di Clinica Neurologica dell'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina e sotto la responsabilità scientifica del Dott. Marcello Naccarato, lo Studio sperimentale *profit* farmacologico intitolato "Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di Milvexian, un inibitore orale del fattore XIa, per la prevenzione dell'ictus dopo un ictus ischemico acuto o un attacco ischemico transitorio ad alto rischio" (Milvexian) 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 30.01.2023, 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 04/07/2023 per la Parte II della relazione di valutazione, compresa la conclusione favorevole, da parte del Comitato Etico di Bergamo, ai sensi dell'art. 7 del citato Reg. (EU) n. 536/2014, selezionato dall'Agenzia Nazionale (AIFA), come comunicato con provvedimento n. 2022-501176-26-00 ID 1210 di Aifa prot. Nr. 0085589-04/07/2023-AIFA-AIFA-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 presso la propria società capogruppo [**Stati Uniti d'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 ITLSCQ90137, 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 15.000 pazienti dopo un ictus ischemico acuto o un attacco ischemico transitorio ad alto rischio, dei quali circa 12 presso l'A.S.U.G.I.;

che l'obiettivo principale dello Studio consiste nel valutare l'efficacia, la sicurezza di Milvexian;

specificato che trattandosi di Studio *profit*, per la Sperimentazione prevede un compenso così suddiviso:

1. € 4.763,00 + IVA, per paziente completato incluso nello Studio ("costo paziente") analiticamente descritti nell'Allegato "A", Parte 1 al Contratto; e
2. € 3.300,00 + IVA quale Corrispettivo del Centro (avvio del Centro e correlati costi amministrativi, preparazione del Centro, nonché conservazione e l'archiviazione dei documenti) 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 (*Milvexian*) 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 dott. Marcello Naccarato, 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 di Bergamo;

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 dalla sostituta del Direttore ad interim della S.C. 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;

considerato che il Direttore dei Servizi Sociosanitari f.f. risulta assente;

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

IL DIRETTORE GENERALE

DECRETA

per quanto esposto in narrativa:

1. di autorizzare il dott. Marcello Naccarato, della Struttura Complessa (UCO) di Clinica dell'A.S.U.G.I. a condurre, sotto la sua responsabilità, presso la predetta Struttura Complessa, lo Studio sperimentale *profit* intitolato "Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di Milvexian, un inibitore orale del fattore Xla, per la prevenzione dell'ictus dopo un ictus ischemico acuto o un attacco ischemico transitorio ad alto rischio" (Milvexian), secondo le modalità indicate nel protocollo di studio approvato dal Comitato Etico unico nazionale di Bergamo, 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 04.07.2023 comunicato con provvedimento n. 2022-501176-26-00 ID 1210 di Aifa prot. Nr. 0085589-04/07/2023-AIFA-AIFA-P conservata agli atti;
2. di approvare il testo del Contratto con Janssen Research & Development, LLC con sede legale in 920 Route 202 South, Raritan, New Jersey 08869, Stati Uniti e con la CRO IQVIA RDS Italy S.r.l., con sede legale in Via Fabio Filzi n. 29, 20124 Milano, C.F. e P.IVA n. IT11351910150, 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 di Bergamo;

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 di Bergamo 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

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: 08/09/2023 14:03:33
IMPRONTA: 4BA75715DB657A02478DA9A4C8900AE8E21F14E0300B420672C2DF0073933144
E21F14E0300B420672C2DF007393314487DE69133CBC595CDC417352828BFFDD
87DE69133CBC595CDC417352828BFFDD87F66349A4F8A00899D8B40C3B8530E2
87F66349A4F8A00899D8B40C3B8530E2295E7565BF702BE582BB2D88980F537E

NOME: EUGENIO POSSAMAI
CODICE FISCALE: PSSGNE59M27C957L
DATA FIRMA: 08/09/2023 14:06:51
IMPRONTA: B10DB559A6C35F59298DE30C3B4275BB4FFB93ACC65352DAFA440D176575BB80
4FFB93ACC65352DAFA440D176575BB80BA7E98C9F726386861C42DBDBD2929A4
BA7E98C9F726386861C42DBDBD2929A451587C7C00101C64AFA5A9707E06BB30
51587C7C00101C64AFA5A9707E06BB30AD3A1AD3D3041E53AE90FD497DD2B589

NOME: ANDREA LONGANESI
CODICE FISCALE: LNGNDR61R19A547T
DATA FIRMA: 08/09/2023 14:12:15
IMPRONTA: 7C617A0884A043A83FA3DD88E520BB0C31FD83872505BBE5400B91FE2263F6D1
31FD83872505BBE5400B91FE2263F6D14752CC9AD1F9BC5D50FEE10C36DD272E
4752CC9AD1F9BC5D50FEE10C36DD272E71FFF01B0BFD34999A6CDE5068DD8E56
71FFF01B0BFD34999A6CDE5068DD8E56E4CCA94C880C4A8CBEC32A222958955F