



SC RICERCA E INNOVAZIONE CLINICO ASSISTENZIALE - 951 REG.DEC.

OGGETTO: Autorizzazione alla conduzione dello Studio sperimentale con fine di lucro farmacologico intitolato "Venetoclax in combination with the BTK inhibitor Ibrutinib and Rituximab or conventional chemotherapy (Bendamustine) and Ibrutinib and Rituximab in patients with treatment naive Mantle Cell Lymphoma not eligible for high dose therapy". 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 4 e approvazione del contratto economico con Fondazione Italiana Linfomi – ETS, con sede legale in Piazza Turati 5, Alessandria C.F. n. 96039680069 e P. IVA 02143940068 (N. Ordine 029/2024H#NewRegUe#).

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

**DECRETO
DEL DIRETTORE GENERALE**

L'anno **duemilaventiquattro**
il giorno quattro 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 intitolato "*Venetoclax in combination with the BTK inhibitor Ibrutinib and Rituximab or conventional chemotherapy (Bendamustine) and Ibrutinib and Rituximab in patients with treatment naive Mantle Cell Lymphoma not eligible for high dose therapy*". 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 4 e approvazione del contratto economico con Fondazione Italiana Linfomi – ETS, con sede legale in Piazza Turati 5, Alessandria C.F. n. 96039680069 e P. IVA 02143940068 (N. Ordine 029/2024H#NewRegUe#).

Stato Membro:	Italia
N. Ordine	029/2024H#NewRegUe#
Protocollo numero:	versione n. 1.1 del 2022-01-05
Numero EU CT (Eudrac):	2022-501808-96-00
Titolo dello Studio	<i>"Venetoclax in combination with the BTK inhibitor Ibrutinib and Rituximab or conventional chemotherapy (Bendamustine) and Ibrutinib and Rituximab in patients with treatment naive Mantle Cell Lymphoma not eligible for high dose therapy"</i>
Tipologia dello studio / Fase della sperimentazione	Studio di fase 2, multicentrico, randomizzato, in aperto
Promotore	University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz
CRO	FIL
Centro sperimentale ASUGI	SC Ematologia - Asugi
Sperimentatore principale	Prof. Francesco Zaja
Data di Idoneità sito specifica (Art. 1, DM 31 dicembre 2021)	Rilasciata dal Rappresentante dell'Ente in data 17.04.2024
Durata dello studio	66 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 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;

premesso che:

- Fondazione Italiana Linfomi – ETS, per conto dello Sponsor, l’University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, ha informato codesta Azienda in data 15.03.2024 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 “*Venetoclax in combination with the BTK inhibitor Ibrutinib and Rituximab or conventional chemotherapy (Bendamustine) and Ibrutinib and Rituximab in patients with treatment naive Mantle Cell Lymphoma not eligible for high dose therapy*”, 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 17/04/2024, 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 adottate 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 31/07/2024 per la Parte II della relazione di valutazione, compresa la conclusione favorevole, da parte del Comitato Etico Territoriale Lombardia 4, ai sensi dell'art. 7 del citato Reg. (EU) n. 536/2014, selezionato dall'Agenzia

Nazionale (AIFA), come comunicato con provvedimento n. 2022-501808-96-00 ID – AM-1 23906 di Aifa prot. Nr. 0104918-31/07/2024-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. NEV047765A, con la Compagnia Newline Group, a garanzia dei danni consequenti 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 IIb di medicinale, e che prevede l'arruolamento totale di 60 pazienti a livello globale con linfoma mantellare, dei quali circa 10 presso l'A.S.U.G.I.;

che l'obiettivo principale dello Studio consiste nel valutare l'efficacia e la sicurezza della combinazione chemo free dei tre farmaci *Venetoclax*, *Rituximab* e *Ibrutinib* (VR-I) utilizzati per 6 cicli ogni 28 giorni (più 2 anni di mantenimento) secondo lo stesso protocollo di trattamento (braccio A) *versus* la combinazione *Rituximab* e *Ibrutinib* (BR-I) per 6 cicli, seguiti dal mantenimento con *Rituximab* e *Ibrutinib* per 2 anni (braccio B) con end-point primario rappresentato dalla Sopravvivenza libera da fallimenti (FFS) a 30 mesi;

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

1. € 1.600,00 + IVA per paziente e complessivi circa € 16.000,00 +IVA considerando n. 10 pazienti, (“costo paziente”) analiticamente descritti nell’Allegato “A”, Parte 1 al Contratto; e

2. € 2.300,00 + IVA 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 i farmaci (*Venetoclax* e *Ibrutinib*) oggetto della Sperimentazione, così come gli altri farmaci previsti dal protocollo (*Bendamustina* e *Rituximab*) ed ogni materiale eventualmente necessario all'esecuzione della Sperimentazione, saranno forniti dallo sponsor;

evidenziato che non è previsto l'utilizzo di strumentazione biomedicale non presente in Azienda e che pertanto non si rende necessario contrarre con lo sponsor un comodato d'uso;

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 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 Territoriale Lombardia 4;

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, presso la predetta Struttura Complessa, lo Studio sperimentale *con scopo di lucro* intitolato "*Venetoclax in combination with the BTK inhibitor Ibrutinib and Rituximab or conventional chemotherapy (Bendamustine) and Ibrutinib and Rituximab in patients with treatment naive Mantle Cell Lymphoma not eligible for high dose therapy*", secondo le modalità indicate nel protocollo di studio approvato dal Comitato Etico Territoriale Lombardia 4, selezionato da AIFA per la valutazione di Parte II del Regolamento (UE) nr. 2014/536 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 Aprile2014, che ha espresso parere favorevole in data 31.07.2024 comunicato con provvedimento n. 2022-501808-96-00 id:AM-1 23906 di Aifa prot. Nr. 0104918-31/07/2024-AIFA-AIFA_USC-P conservata agli atti;
2. di approvare il testo del Contratto con Fondazione Italiana Linfomi – ETS, con sede legale in Piazza Turati 5, Alessandria, C.F. n. 96039680069 e P. IVA 02143940068, 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 Informativa ed i Consensi approvati dal Comitato Etico Territoriale Lombardia 4;
 - 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;
 5. di suddividere il corrispettivo per paziente previsto nell'Allegato A, 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: 04/12/2024 14:18:02

IMPRONTA: 18D401DA1FE9C7542559C39289338F3D38F7A5FA4F7626D0F2C228A5516164B738F7A5FA4F7626D0F2C228A5516164B738F7A5FA4F7626D0F2C228A5516164B7415882439C764CCD1012BD1257B4AD89415882439C764CCD1012BD1257B4AD89281F77DAE4123A102B4F78BE4B279DAD281F77DAE4123A102B4F78BE4B279DAD95F6A434CEA42A11128E754E1674F453

NOME: GIULIO ANTONINI

CODICE FISCALE: NTNGLI66S23L736J

DATA FIRMA: 04/12/2024 14:33:47

IMPRONTA: 9262143D62A9B4B674108C5034DDBFDB7E4D6125F52B85054CA7A273203480927E4D6125F52B85054CA7A27320348092DA4AB9D8809F41704B786DC8D2A8A734DA4AB9D8809F41704B786DC8D2A8A734A3339C24F4F762CBA31C46CF4ABB21BF

A3339C24F4F762CBA31C46CF4ABB21BF5592DD169FAB3108230C817D3D35C020

NOME: DANIELE PITTIONI

CODICE FISCALE: PTTDNL61R10L483B

DATA FIRMA: 04/12/2024 15:20:04

IMPRONTA: 1D6D56AE93F39CAC3DF946DA4066E3DF2FA7678163BA0559E7C50B70DB0EFD3B2FA7678163BA0559E7C50B70DB0EFD3BCAAF0361EE008BB64AA6603D725209E8CAAFF0361EE008BB64AA6603D725209E88503CFC22196CD11CC9FB1B1AE124E3B8503CFC22196CD11CC9FB1B1AE124E3BBBA882678E712F07FC39159BBBBC68BD

NOME: ANTONIO POGGIANA

CODICE FISCALE: PGGNTN64M30C743F

DATA FIRMA: 04/12/2024 15:25:58

IMPRONTA: 86BF07153A3B4A5F41F74DB1257AF6576EF2C40CF7E9EA9074940441227A2A346EF2C40CF7E9EA9074940441227A2A344E6A22A1DC8E4849FC83702223394F0B4E6A22A1DC8E4849FC83702223394F0BFD21F8FA5CC54965F4BDAC5F73A3FDC0FD21F8FA5CC54965F4BDAC5F73A3FDC01015071CBF81C75C7EE575342492E6FE