

SC RICERCA E INNOVAZIONE CLINICO ASSISTENZIALE - 99 REG.DEC.

OGGETTO: Autorizzazione alla conduzione dello Studio sperimentale con fine di lucro farmacologico intitolato "Studio clinico internazionale di fase III, pivotale, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, multicentrico, per studiare l'efficacia e la sicurezza di allo-APZ2-CVU per la guarigione delle ulcere venose croniche (CVU) non cicatrizzanti resistenti alla terapia". Presa d'atto dell'approvazione per la Parte II dello studio ai sensi del Regolamento (UE) 2014/536, da parte del Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate e approvazione del contratto economico con RHEACELL GmbH & Co. KG con sede legale in Neuenheimer Feld 517, 69120 Heidelberg, Germania, P. IVA n. DE287172027. (N. Ordine 030/2024H#NewRegUe#).

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

**DECRETO
DEL DIRETTORE GENERALE**

L'anno **duemilaventicinque**
il giorno sei del mese di FEBBRAIO

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 con fine di lucro farmacologico intitolato "*Studio clinico internazionale di fase III, pivotale, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, multicentrico, per studiare l'efficacia e la sicurezza di allo-APZ2-CVU per la guarigione delle ulcere venose croniche (CVU) non cicatrizzanti resistenti alla terapia*". Presa d'atto dell'approvazione per la Parte II dello studio ai sensi del Regolamento (UE) 2014/536, da parte del Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate e approvazione del contratto economico con RHEACELL GmbH & Co. KG con sede legale in Neuenheimer Feld 517, 69120 Heidelberg, Germania, P. IVA n. DE287172027. (N. Ordine 030/2024H#NewRegUe#).

Stato Membro:	Italia
N. Ordine	030/2024H#NewRegUe#
Protocollo numero:	allo-APZ-CVU-III versione n. 04 del 04/12/2024
Numero EU CT (Eudrac):	2024-512720-11
Titolo dello Studio	<i>"Studio clinico di fase III, pivotale, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, multicentrico, per studiare l'efficacia e la sicurezza di allo-APZ2-CVU per la guarigione delle ulcere venose croniche (CVU) non cicatrizzanti resistenti alla terapia"</i>
Tipologia dello studio / Fase della sperimentazione	Studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo
Promotore	RHEACELL GmbH & Co. KG
CRO	FGK Clinical Research GmbH
Centro sperimentale ASUGI	SC Diabete e Centro trattamento Piede Diabetico - Asugi Monfalcone
Sperimentatore principale	Dott. Roberto Da Ros
Data di Idoneità sito specifica (Art. 1, DM 31 dicembre 2021)	Rilasciata dal Rappresentante dell'Ente in data 05.06.2024
Durata dello studio	24 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.);

premessi che:

- Hippocrates Research, per conto dello Sponsor, RHEACELL GmbH & Co. KG., ha informato codesta Azienda in data 21/05/2024 che ha avviato le procedure per ottenere il parere di Parte II e autorizzazione dell'Autorità locale a condurre, presso la Struttura Complessa Diabete e Centro trattamento Piede Diabetico (Sede di Monfalcone) dell'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina e sotto la responsabilità scientifica del Dott. Roberto Da Ros, lo Studio sperimentale *con scopo di lucro* farmacologico intitolato *"Studio clinico di fase III, pivotale, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, multicentrico, per studiare l'efficacia e la sicurezza di allo-APZ2-CVU per la guarigione delle ulcere venose croniche (CVU) non cicatrizzanti resistenti alla terapia"*, 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 05/06/2024, 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 adottato in fase transitoria;

rilevato 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 20/12/2024 per la Parte II della relazione di valutazione, compresa la conclusione favorevole, da parte del Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate, ai sensi dell’art. 7 del citato Reg. (EU) n. 536/2014, selezionato dall’Agenzia Nazionale (AIFA), come comunicato con provvedimento n. 2024-512720-11-00 ID – 21992 di Aifa prot. Nr. 0168970-20/12/2024-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 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. 56178492-03082, con la Compagnia HDI Global 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 totale di 250 pazienti a livello globale con diagnosi di ulcera venosa cronica (CVU) non cicatrizzante, dei quali circa 12 presso l'A.S.U.G.I.;

che l'obiettivo principale dello Studio consiste nel valutare l'efficacia (monitorando la completa chiusura della ferita) e la sicurezza (monitorando gli eventi avversi) di una dose del medicinale sperimentale *allo-APZ2 -CVU* rispetto al placebo, somministrato localmente su ulcere venose croniche (CVU) non cicatrizzate e resistenti alla terapia;

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

1. € 7.908,00 (IVA non applicabile) per paziente e complessivi circa € 94.896,00 (IVA non applicabile) considerando n. 12 pazienti, ("costo paziente") analiticamente descritti nell'Allegato "A", al Contratto; e
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 ed € 612,00 (IVA non applicabile) come commissione per il laboratorio, 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 (*allo-APZ2-CVU e/o placebo*) 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 Dott. Roberto Da Ros, 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 Informativa ed i Consensi approvati dal Comitato Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate;

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 Dott. Roberto Da Ros, della SC Diabete e Centro trattamento Piede Diabetico 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 *"Studio clinico internazionale di fase III, pivotale, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, multicentrico, per studiare l'efficacia e la sicurezza di allo-APZ2-CVU per la guarigione delle ulcere venose croniche (CVU) non cicatrizzanti resistenti alla terapia"* secondo le modalità indicate nel protocollo di studio approvato dal Comitato

Etico Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate, 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 20.12.2024 comunicato con provvedimento n. 2024-512720-11-00 ID – 21992 di Aifa prot. Nr. 0168970-20/12/2024-AIFA-AIFA-P conservata agli atti;

2. di approvare il testo del Contratto con RHEACELL GmbH & Co. KG con sede legale in Neuenheimer Feld 517, 69120 Heidelberg, Germania, P. IVA n. DE287172027, 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 Nazionale per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate;
 - 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: 06/02/2025 12:31:14
IMPRONTA: 20A1AC94FC89B08E8DFB74B2904554F49A1E2E09FAF5714DFAC00349872A0355
9A1E2E09FAF5714DFAC00349872A0355DDCCD297776876399F19FBAAEAD9E9F2
DDCCD297776876399F19FBAAEAD9E9F2ACA9AA7B48601F3B14DFA214E3393B7B
ACA9AA7B48601F3B14DFA214E3393B7B860336136B3C1A62D22F12A48595E854

NOME: DANIELE PITTIONI
CODICE FISCALE: PTTDNL61R10L483B
DATA FIRMA: 06/02/2025 12:40:13
IMPRONTA: 4EBD82657A4A836DA00080E1AEBE6EF1BBB2CCFB4A2FAD3B5846418A1DA9B17A
BBB2CCFB4A2FAD3B5846418A1DA9B17A786DC2EA46CE9D5A57B18E556ECFCC5C
786DC2EA46CE9D5A57B18E556ECFCC5C987B2FB517889D5A240C6C1D5D452743
987B2FB517889D5A240C6C1D5D452743C5EA459D12CE81E59D4FC3108E0455AE

NOME: GIULIO ANTONINI
CODICE FISCALE: NTNGLI66S23L736J
DATA FIRMA: 06/02/2025 12:49:31
IMPRONTA: 52DA512CC69698C59C59B79B3EDC0359756E1DB4FDB560687E916341085907E7
756E1DB4FDB560687E916341085907E75A8B76DD684460A1124A3B4D1CFBD51C
5A8B76DD684460A1124A3B4D1CFBD51C61DC25A370547ECD5F20AF9F5D1163E2
61DC25A370547ECD5F20AF9F5D1163E2F9E514E73C475DAD6415E6E248585372

NOME: ANTONIO POGGIANA
CODICE FISCALE: PGGNTN64M30C743F
DATA FIRMA: 06/02/2025 13:13:11
IMPRONTA: 3FB2F54FA6ED461C29718C902A82AF807BD6E9932C3DCAC685DBC634A6463997
7BD6E9932C3DCAC685DBC634A646399744F326DFA68E5E25D147CDAA2355F0D0
44F326DFA68E5E25D147CDAA2355F0D0D03AC29C0463C5D53BD0F3777BCC9213
D03AC29C0463C5D53BD0F3777BCC9213050BEBE5EBA24127B57B3F45B5891442