

| | |
|--|------------------|
| Data e numero di protocollo (assegnato dagli uffici AOUM): | 04/07/2017 11222 |
| Inserito in osservatorio AIFA (OSsC): | Sì |
| Data di avvio procedura di validazione: | 10/07/2017 |
| Numero dello studio nell'Ordine del Giorno: | 11222 |

| IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA (interventistica) | |
|---|--|
| TITOLO: | Studio di fase III, in aperto, randomizzato, sull'uso di Nivolumab combinato con Ipilimumab verso chemioterapia standard di cura in soggetti con carcinoma uroteliale precedentemente non trattato, non resecabile o metastatico |
| Codice, versione e data del protocollo del promotore: | CA209-901, versione 01, data 19/12/2016 |
| Numero EudraCT: | 2016-003881-14 |
| Indicazione del promotore (specificare anche se profit o no-profit): | BRISTOL-M.SQUIBB (Profit) |
| Centro COORDINATORE (solo per studi multicentrici): | I.R.C.C.S Istituto Nazionale Tumori |
| Denominazione del CE Coordinatore e data di rilascio del parere (se applicabile): | COMITATO ETICO DELLA FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI"- MILANO - |

| IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) | |
|--|--|
| (Qualifica) Cognome e Nome: | Bracarda Sergio |
| Sede di svolgimento dello studio: | Azienda USL Toscana Sud Est, U.O.C. Oncologia Medica |

| Breve descrizione del DISEGNO DELLO STUDIO, DELL'OBIETTIVO E DELLA POPOLAZIONE INTERESSATA (se applicabile specificarne i sottogruppi) Gli elementi essenziali sono riassunti con il termine EPICOT (Evidence, Population, Intervention, Comparison, Outcome, and Time). Vedi articolo: How to formulate research recommendations. BMJ. Oct 14, 2006; 333(7572): 804-806. | |
|---|---|
| DISEGNO DELLO STUDIO: | <p>Studio controllato: No</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomizzato <p>Rapporto di randomizzazione: 1:1</p> <ul style="list-style-type: none"> • In aperto <p>Bracci: 2</p> |
| OBIETTIVO: | Obiettivo principale: Confrontare l'efficacia di nivolumab con ipilimumab rispetto alla chemioterapia standard di cura (standard of care, SOC) in partecipanti non eleggibili a ricevere cisplatino, affetti da carcinoma uroteliale (UC) non pretrattato, non resecabile o metastatico |
| POPOLAZIONE: | <ul style="list-style-type: none"> • Pazienti <p>Età:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maggiore uguale di 65 Anni a <p>Sesso: Femminile e Maschile</p> <p>ICD9:</p> |
| INTERVENTO: | <p>1. Categoria: Test</p> <p>Schema terapeutico: studio di fase 3 randomizzato, in aperto, volto a confrontare la terapia di combinazione con nivolumab (1 mg/kg in</p> |

infusione EV da 30 minuti) più ipilimumab (3 mg/kg in infusione EV da 30 minuti), somministrata ogni 3 settimane per un massimo di quattro dosi, seguita da nivolumab in monoterapia (480 mg in infusione EV da 30 minuti) somministrato ogni 4 settimane, rispetto alla chemioterapia standard di cura (SOC; gemcitabina-cisplatino o gemcitabina-carboplatino) in partecipanti affetti da UC non pretrattato, non resecabile o metastatico. I partecipanti saranno randomizzati in un rapporto di 1:1 a uno dei due gruppi di trattamento: • Braccio A (nivolumab 1 mg/kg più ipilimumab 3 mg/kg [N1+I3], seguiti da nivolumab in monoterapia) • Braccio B (doppietta chemioterapica a base di platino standard di cura [SOC], in cicli da 3 settimane, fino a 6 cicli)

Natura principio attivo: **Biologica**

ATC: **L01XC11**

Il farmaco è in commercio: **Si'**

Indicazione: **trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti.**

Il farmaco è in commercio per l'indicazione in oggetto di studio all'estero: **ND**

Se sì, in quali Paesi:

Il farmaco è in commercio per altre indicazioni in Italia: **No**

Specialità medicinale:

Codice AIC:

Confezione:

Principio attivo: **Ipilimumab**

Note:

Via di somministrazione: **Uso endovenoso**

Forma farmaceutica: **Concentrato per soluzione per infusione endovenosa**

Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: **attività istituzionale**

2. Categoria: Test

Schema terapeutico: **studio di fase 3 randomizzato, in aperto, volto a confrontare la terapia di combinazione con nivolumab (1 mg/kg in infusione EV da 30 minuti) più ipilimumab (3 mg/kg in infusione EV da 30 minuti), somministrata ogni 3 settimane per un massimo di quattro dosi, seguita da nivolumab in monoterapia (480 mg in infusione EV da 30 minuti) somministrato ogni 4 settimane, rispetto alla chemioterapia standard di cura (SOC; gemcitabina-cisplatino o gemcitabina-carboplatino) in partecipanti affetti da UC non pretrattato, non resecabile o metastatico. I partecipanti saranno randomizzati in un rapporto di 1:1 a uno dei due gruppi di trattamento: • Braccio A (nivolumab 1 mg/kg più ipilimumab 3 mg/kg [N1+I3], seguiti da nivolumab in monoterapia) • Braccio B (doppietta chemioterapica a base di platino standard di cura [SOC], in cicli da 3 settimane, fino a 6 cicli)**

Natura principio attivo: **Biologica**

ATC: **L01XC17**

Il farmaco è in commercio: **Si'**

Indicazione: **Melanoma OPDIVO in monoterapia o in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti. Rispetto a nivolumab in monoterapia, un aumento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) per l'associazione nivolumab ed ipilimumab è stato stabilito solo in pazienti con una bassa espressione tumorale del PD-L1 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) OPDIVO è indicato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti. Carcinoma a cellule renali (RCC) OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato dopo**

| | |
|------------|--|
| | <p>precedente terapia negli adulti. Linfoma di Hodgkin classico (cHL) OPDIVO è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin.</p> <p>Il farmaco è in commercio per l'indicazione in oggetto di studio all'estero: ND</p> <p>Se sì, in quali Paesi:</p> <p>Il farmaco è in commercio per altre indicazioni in Italia: No</p> <p>Specialità medicinale:</p> <p>Codice AIC:</p> <p>Confezione:</p> <p>Principio attivo: Nivolumab</p> <p>Note:</p> <p>Via di somministrazione: Uso endovenoso</p> <p>Forma farmaceutica: Concentrato per soluzione per infusione endovenosa</p> <p>Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: attività istituzionale</p> |
| CONFRONTO: | <p>1. Categoria: Comparatore</p> <p>Tipo di comparatore: Attivo</p> <p>Schema terapeutico: studio di fase 3 randomizzato, in aperto, volto a confrontare la terapia di combinazione con nivolumab (1 mg/kg in infusione EV da 30 minuti) più ipilimumab (3 mg/kg in infusione EV da 30 minuti), somministrata ogni 3 settimane per un massimo di quattro dosi, seguita da nivolumab in monoterapia (480 mg in infusione EV da 30 minuti) somministrato ogni 4 settimane, rispetto alla chemioterapia standard di cura (SOC; gemcitabina-cisplatino o gemcitabina-carboplatino) in partecipanti affetti da UC non pretrattato, non resecabile o metastatico. I partecipanti saranno randomizzati in un rapporto di 1:1 a uno dei due gruppi di trattamento: • Braccio A (nivolumab 1 mg/kg più ipilimumab 3 mg/kg [N1+I3], seguiti da nivolumab in monoterapia) • Braccio B (doppia chemioterapia a base di platino standard di cura [SOC], in cicli da 3 settimane, fino a 6 cicli)</p> <p>Natura principio attivo: Chimica</p> <p>ATC: L01XA02</p> <p>Il farmaco è in commercio: Si'</p> <p>Indicazione: carcinoma dell'ovaio di origine epiteliale in fase avanzata in: terapia di prima linea terapia di seconda linea, dopo il fallimento di altri trattamenti. carcinoma del polmone a piccole cellule.</p> <p>Il farmaco è in commercio per l'indicazione in oggetto di studio all'estero: ND</p> <p>Se sì, in quali Paesi:</p> <p>Il farmaco è in commercio per altre indicazioni in Italia: No</p> <p>Specialità medicinale:</p> <p>Codice AIC:</p> <p>Confezione:</p> <p>Principio attivo: carboplatino</p> <p>Note:</p> <p>Via di somministrazione: Uso endovenoso</p> <p>Forma farmaceutica: Soluzione iniettabile</p> <p>Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: attività istituzionale</p> <p>2. Categoria: Comparatore</p> <p>Tipo di comparatore: Attivo</p> <p>Schema terapeutico: studio di fase 3 randomizzato, in aperto, volto a confrontare la terapia di combinazione con nivolumab (1 mg/kg in infusione EV da 30 minuti) più ipilimumab (3 mg/kg in infusione EV</p> |

da 30 minuti), somministrata ogni 3 settimane per un massimo di quattro dosi, seguita da nivolumab in monoterapia (480 mg in infusione EV da 30 minuti) somministrato ogni 4 settimane, rispetto alla chemioterapia standard di cura (SOC; gemcitabina-cisplatino o gemcitabina-carboplatino) in partecipanti affetti da UC non pretrattato, non resecabile o metastatico. I partecipanti saranno randomizzati in un rapporto di 1:1 a uno dei due gruppi di trattamento: • Braccio A (nivolumab 1 mg/kg più ipilimumab 3 mg/kg [N1+I3], seguiti da nivolumab in monoterapia) • Braccio B (doppietta chemioterapica a base di platino standard di cura [SOC], in cicli da 3 settimane, fino a 6 cicli)

Natura principio attivo: **Chimica**

ATC: **L01BC05**

Il farmaco è in commercio: **Sì**

Indicazione: **Gemcitabina in associazione con cisplatino è indicata per il trattamento del carcinoma della vescica localmente avanzato o metastatico. Gemcitabina è indicata per il trattamento dell'adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato o metastatico. Gemcitabina in associazione con cisplatino è indicata per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico (NSCLC). La monoterapia con gemcitabina può essere presa in considerazione per pazienti anziani o per quelli con performance status 2. Gemcitabina in associazione con il carboplatino è indicata per il trattamento di pazienti con carcinoma dell'ovaio localmente avanzato o metastatico, di pazienti con recidiva della malattia dopo un intervallo libero da recidiva di 6 mesi dopo terapia di prima linea a base di platino. Gemcitabina in associazione con paclitaxel è indicata per il trattamento di pazienti con carcinoma della mammella inoperabile, localmente avanzato o metastatico che presentano una recidiva a seguito di chemioterapia adiuvante/neoadiuvante. Il precedente trattamento chemioterapico deve aver compreso un'antraciclina, se non clinicamente controindicata.**

Il farmaco è in commercio per l'indicazione in oggetto di studio all'estero: **ND**

Se sì, in quali Paesi:

Il farmaco è in commercio per altre indicazioni in Italia: **No**

Specialità medicinale:

Codice AIC:

Confezione:

Principio attivo: **GEMCITABINA CLORIDRATO**

Note:

Via di somministrazione: **Uso endovenoso**

Forma farmaceutica: **Concentrato per soluzione per infusione endovenosa**

Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: **attività istituzionale**

3. Categoria: **Comparatore**

Tipo di comparatore: **Attivo**

Schema terapeutico: **studio di fase 3 randomizzato, in aperto, volto a confrontare la terapia di combinazione con nivolumab (1 mg/kg in infusione EV da 30 minuti) più ipilimumab (3 mg/kg in infusione EV da 30 minuti), somministrata ogni 3 settimane per un massimo di quattro dosi, seguita da nivolumab in monoterapia (480 mg in infusione EV da 30 minuti) somministrato ogni 4 settimane, rispetto alla chemioterapia standard di cura (SOC; gemcitabina-cisplatino o gemcitabina-carboplatino) in partecipanti affetti da UC non pretrattato, non resecabile o metastatico. I partecipanti saranno randomizzati in un rapporto di 1:1 a uno dei due gruppi di trattamento: • Braccio A (nivolumab 1 mg/kg più ipilimumab 3 mg/kg [N1+I3], seguiti da nivolumab in monoterapia) • Braccio B (doppietta**

| | |
|---|--|
| | chemioterapica a base di platino standard di cura [SOC], in cicli da 3 settimane, fino a 6 cicli) Natura principio attivo: Chimica ATC: L01XA01 Il farmaco è in commercio: Si' Indicazione: tumori del testicolo tumori delle ovaie carcinomi della vescica carcinomi della testa e del collo Il farmaco è in commercio per l'indicazione in oggetto di studio all'estero: ND Se si, in quali Paesi: Il farmaco è in commercio per altre indicazioni in Italia: No Specialità medicinale: Codice AIC: Confezione: Principio attivo: CISPLATINO Note: Via di somministrazione: Uso endovenoso Forma farmaceutica: Concentrato per soluzione per infusione endovenosa Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: attività istituzionale |
| OUTCOME: | End point "primario": Endpoint co-primario di sopravvivenza complessiva (OS) e sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS), valutate mediante revisione centrale indipendente in cieco (blinded independent central review, BICR) (utilizzando i criteri RECIST 1.1), in partecipanti non eleggibili a ricevere cisplatino, affetti da UC non pretrattato, non resecabile o metastatico. End point "secondario": 1 - OS e PFS valutate mediante BICR (utilizzando i criteri RECIST 1.1) in tutti i partecipanti randomizzati affetti da UC non pretrattato, non resecabile o metastatico |
| TIME STOP DELLE EVIDENZE DISPONIBILI: | |
| Altre informazioni: | |
| Numero ed età dei soggetti previsti per centro: | 6 soggetti |
| Contributo lordo previsto dal promotore (per soggetto completato, ove applicabile): | 11910,00 |
| Durata dello studio: | 62 Mesi |
| Periodo di arruolamento (ove applicabile): | |
| Periodo di Follow-up (ove applicabile): | |

| DOCUMENTAZIONE PRESENTATA | |
|--|----|
| Modulo di domanda (CTA Form - Appendice 5) generata da OsSC (se applicabile), firmato e datato | Si |
| Lista documentazione conforme (con riferimento a date e versioni) alla lista di controllo presente nella CTA Form generata dal nuovo OsSC o alla lista Ia e Ib (in caso di modalità transitoria) | Si |

| RICHIESTA DOCUMENTAZIONE INTEGRATIVA | |
|---|------------|
| Specificare la data di richiesta dei documenti mancanti e il tipo di documenti: | |
| Specificare la data dei documenti ricevuti e il tipo di documenti: | 04/07/2017 |
| Eventuali elementi critici riscontrati o altre osservazioni (testo libero): | |

| ELEMENTI DA VALUTARE | |
|--|----|
| La sperimentazione è parte di un Piano di Indagine Pediatrica (PIP)? | NA |
| Se sì al punto precedente, il protocollo è conforme al PIP? | |
| | NA |

| | |
|--|----|
| Esistono revisioni sistematiche e/o linee guida che sintetizzano le migliori evidenze disponibili (es. COCHRANE COLLABORATION, NICE, PUBMED, NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE, GUIDELINES INTERNATIONAL NETWORK) | |
| Il trial è registrato in un database pubblico che permette libero accesso ai risultati della ricerca (CLINICALTRIALSREGISTER.EU*; CLINICALTRIAL.GOV) *La registrazione è obbligatoria dal 21 Luglio 2014 (2012/C 302/03) | NA |
| Eventuali elementi critici riscontrati o altre note (testo libero): | |

| DATI SUL MEDICINALE SPERIMENTALE (Specificare Principio attivo): | |
|---|--|
| Specificare proprietà farmacologiche, forma farmaceutica e via di somministrazione: | |
| Specificare dose massima per somministrazione e posologia massima/die: | |
| Specificare la durata del trattamento: | |
| Specificare le interazioni farmacologiche: | |
| Specificare i dati sulla sicurezza ed efficacia del farmaco sperimentale: | |
| Eventuali elementi critici riscontrati o altre osservazioni (testo libero): | |
| Si tratta di medicinale orfano per malattie rare (secondo il Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio) | |
| Il medicinale è destinato all'uso di malattie ultra-rare (ossia destinati a soggetti affetti da malattie gravi, debilitanti e spesso potenzialmente letali che colpiscono non più di una persona su 50 000 nell'Unione) | |
| Le informazioni e i dati necessari a supportare la qualità dell'IMP sono adeguati (vedi presenza IMPD o IMPD semplificato o RCP) | |
| Il promotore ha documentato che i prodotti in sperimentazione saranno preparati, gestiti e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) applicabili | |
| Esistono presupposti solidi e rilevanti che giustificano l'avvio dello studio (non applicabile per studi di fase I e II) | |
| Lo studio consentirà di acquisire maggiori informazioni sull'IMP, di migliorare le procedure profilattiche, diagnostiche e terapeutiche o la comprensione dell'eziologia e della patogenesi delle malattie | |
| L'etichettatura è conforme alle normative vigenti (valutabile se il richiedente è centro coordinatore) | |
| Eventuali elementi critici riscontrati o altre osservazioni (testo libero): | |

| PROTOCOLLO CLINICO | |
|---|----|
| <i>Il protocollo viene valutato con lo SPIRIT Statement.</i> | |
| Nel titolo dello studio è descritto il disegno dello studio, la popolazione, gli interventi, e se applicabile, l'acronimo del trial | Sì |
| Nel background e rationale: | |
| a) E' descritto il quesito di ricerca e la giustificazione della conduzione del trial, incluso il riassunto degli studi clinici rilevanti (pubblicati e non pubblicati) e la valutazione dei benefici e dei rischi per ogni intervento. | Sì |
| b) E' spiegata la scelta dei confronti. | Sì |
| Sono specificati gli obiettivi o le ipotesi di ricerca | Sì |
| E' descritto il disegno del trial includendo la tipologia (es. in doppio cieco, vs. placebo, a gruppi paralleli, fattoriale, crossover, singolo gruppo), il rapporto di allocazione e il contesto (es. superiorità, equivalenza, non inferiorità, esplorativo) | Sì |
| E' descritto il contesto nel quale sarà condotto lo studio (es. territorio, ospedale) e la lista dei paesi dove saranno raccolti i dati. E' fornita la lista dei siti in cui viene condotto lo studio, anche se presente in altri documenti. | Sì |
| Sono definiti chiaramente i criteri di inclusione ed esclusione della popolazione partecipante allo studio. Se applicabile, sono indicati i criteri di eleggibilità per i centri partecipanti allo studio e gli individui che eseguiranno gli interventi (es. chirurghi, psicoterapeutici). | Sì |
| | Sì |

| | |
|--|----|
| Gli interventi: | |
| a) Sono sufficientemente dettagliati gli interventi per ogni gruppo di partecipanti, in modo da permettere la riproducibilità dello studio, includendo modalità e tempi in cui saranno somministrati gli interventi | |
| b) Sono ben definiti i criteri standard per sospendere o modificare l'allocazione degli interventi per un dato partecipante al trial (es. per ragioni di sicurezza come l'insorgenza di un danno in risposta ad un farmaco, e/o di efficacia del farmaco e/o dello stato di malattia come un miglioramento/peggioramento, e ritiro del consenso da parte del partecipante). | Sì |
| c) Sono definite le strategie per migliorare l'aderenza (ossia se il comportamento del partecipante corrisponde a quello previsto dallo studio) ai protocolli di intervento e le procedura per monitorare l'aderenza (es. riconsegna del blister di farmaco, test di laboratorio). | Sì |
| d) E' riportata la lista delle cure concomitanti rilevanti e degli interventi permessi o proibiti durante il trial. | Sì |
| Sono ben definiti gli esiti primari, secondari e gli altri esiti dello studio, comprese le specifiche variabili di misura (es. pressione sanguigna sistolica), le modalità di analisi (es. cambiamento rispetto al basale, valore finale, tempo dell'evento), i metodi di aggregazione (es. mediana, proporzione) e il tempo in cui viene misurato ciascun esito. E' fornita la spiegazione della scelta degli esiti di efficacia e sicurezza da un punto di vista di rilevanza clinica. | Sì |
| E' presente un chiaro e conciso diagramma schematico del processo di studio che dettagli la fase di pre-arruolamento, l'arruolamento, gli interventi (eventuali cross-over), le valutazioni e le visite per i partecipanti. | Sì |
| E' indicata la stima del numero dei partecipanti necessari per realizzare gli obiettivi dello studio e la modalità con cui è stato determinato questo numero, includendo riferimenti clinici e statistici a supporto di qualsiasi calcolo sulla dimensione del campione. | Sì |
| Sono indicate le strategie per promuovere l'arruolamento di un adeguato numero di partecipanti per raggiungere il target previsto nella dimensione del campione. | Sì |
| E' descritto il metodo utilizzato per generare la sequenza di allocazione (es. numeri random generati dal computer), il rapporto di allocazione (1:1, 2:1, etc.) e la lista di qualsiasi fattore per la stratificazione (es. randomizzazione stratificata per età, per centro in caso il trial sia multicentrico etc). Sono pianificate restrizioni (es. randomizzazione a blocchi) che impediscono agli sperimentatori di prevedere la sequenza di randomizzazione. | NA |
| E' descritto il metodo usato per implementare la sequenza di allocazione (es. controllo telefonico centrale, buste opache, numerazione sequenziale, etc) e tutti gli step seguiti per mantenere nascosta la sequenza di allocazione sino all'assegnazione degli interventi. | NA |
| E' specificato il personale dello studio responsabile della generazione della sequenza di allocazione, dell'arruolamento dei partecipanti e della loro assegnazione a ciascun gruppo di intervento. | NA |
| Mascheramento (cecità): | |
| a) E' descritto il soggetto o il gruppo di soggetti che saranno in cieco dopo l'assegnazione all'intervento (es. i partecipanti al trial, i professionisti sanitari, i valutatori degli esiti, gli analisti dei dati) e la modalità di ottenimento di questo requisito. | NA |
| b) Se lo studio è in cieco, sono descritte chiaramente le circostanze in cui è permessa l'apertura del cieco e le procedure per rivelare l'intervento a cui è stato sottoposto il partecipante durante il trial | NA |
| Metodi di raccolta dati | |
| a) Sono indicati i metodi per la valutazione e la raccolta dell'esito, del basale, o altri dati del trial, includendo qualsiasi processo correlato a promuovere la qualità dei dati (es. misurazioni doppie, formazione degli sperimentatori) e la descrizione degli strumenti di studio (ad esempio, questionari, test di laboratorio) con il loro relativo grado di affidabilità e validità, se noto. E' possibile trovare il riferimento ad altri documenti diversi dal protocollo in cui sono disponibili queste informazioni. | NA |
| Metodi di raccolta dati | |
| b) Sono indicati i metodi per promuovere la partecipazione dei soggetti e la completezza del follow-up, incluso un elenco di tutti i dati di esito che dovrebbero essere raccolti per i partecipanti che interrompono o deviano dal protocollo di intervento. | Sì |
| Gestione dei dati: sono documentati i metodi di immissione dei dati, i processi di codifica, le misure di sicurezza es. per prevenire accessi non autorizzati, e le modalità di conservazione dei dati, inclusi eventuali processi correlati per promuovere la qualità dei dati (ad esempio, doppio inserimento dei dati, range di controllo dei valori dei dati). | Sì |
| Se queste informazioni non sono incluse nel protocollo, è riportato il riferimento alle procedure di gestione dei dati. | |
| Metodi statistici: | |
| a) Sono indicati esplicitamente i metodi statistici utilizzati per l'analisi degli esiti primari e secondari. Se queste informazioni non sono incluse nel protocollo, è riportato il riferimento ai documenti in cui può essere ritrovato il piano di analisi statistico. | NA |
| Metodi statistici: | |
| b) Sono indicati esplicitamente i metodi utilizzati per le analisi statistiche aggiuntive (es. analisi per sottogruppi e aggiustate). | NA |
| c) E' definita l'analisi della popolazione relativamente ai soggetti non aderenti al protocollo (esempio analisi Intention-To-Treat, modified Intention To Treat, o per protocol) e qualsiasi metodo statistico per trattare i dati mancanti (es. valutazioni multiple oggetto di successive analisi di sensitività). | NA |

| | |
|--|----|
| Monitoraggio dei dati: a) Se il trial prevede il controllo degli esiti durante lo studio da parte di un Comitato Indipendente di Monitoraggio dei Dati (IDMC), ne è indicata la composizione, una sintesi del suo ruolo e dei suoi rapporti con la struttura, una dichiarazione di indipendenza dallo sponsor e di conflitto di interesse, ed eventuali riferimenti documentali dove possono essere trovati altri dettagli, se non presente nel protocollo. | NA |
| In alternativa, se il trial non prevede un IDMC è riportata una spiegazione per il quale non è necessario. | |
| b) Sono descritte le analisi intermedie e le regole di interruzione dello studio, incluso chi avrà accesso a questi risultati intermedi e chi prenderà la decisione definitiva di terminare lo studio. | NA |
| Sicurezza: sono descritte le procedure per la raccolta, la valutazione, la segnalazione e la gestione degli eventi avversi sia sollecitati che spontanei e di altri effetti indesiderati correlati alla partecipazione al trial. | Sì |
| Revisione (auditing): è descritta la frequenza e le procedure periodiche di revisione dei processi e dei documenti presso i centri partecipanti al trial e se il processo è indipendente dagli sperimentatori e dallo sponsor. | Sì |
| E' presente la dichiarazione di ottenimento dell'approvazione dello studio clinico da parte di un Comitato Etico/Institutional Review Board (REC/IRB) e le modalità con cui viene richiesta la valutazione. | Sì |
| E' dichiarata e descritta la modalità di comunicazione di modifiche sostanziali al protocollo (es. cambiamento dei criteri di eleggibilità, analisi, outcome) alle parti coinvolte (promotore, partecipanti ai trial, comitato etico, etc). | Sì |
| Consenso/assenso: a) E' indicato chi otterrà il consenso informato o l'assenso da parte di un potenziale partecipante al trial o di un tutore legale e come questo sarà ottenuto (dettagli del processo). | Sì |
| b) Se applicabile, è indicato il processo di ottenimento di un consenso informato aggiuntivo per la raccolta e l'utilizzo dei dati dei partecipanti e dei campioni biologici in studi ancillari. | NA |
| E' descritta la modalità e lo strumento con cui il personale dello studio raccoglierà, condividerà e manterrà riservate le informazioni sui dati personali dei soggetti eleggibili, prima, durante e dopo il trial. | Sì |
| Sono indicati gli interessi finanziari o di altra natura degli sperimentatori per ciascun sito di studio. | NA |
| E' chiaro il personale che avrà accesso ai dati finali dello studio ed è indicata la presenza di un eventuale accordo contrattuale che limiterà l'accesso ai dati per gli sperimentatori. | Sì |
| E' indicata la fornitura di cure ancillari e post studio ai partecipanti allo studio e la presenza di una polizza assicurativa per la copertura dei danni ai soggetti derivanti dalla partecipazione allo studio. | NA |
| Politiche di pubblicazione: a) E' delineato un processo e un calendario riguardante la diffusione dei risultati dello studio da parte degli sperimentatori e dello sponsor ai partecipanti del trial, ai professionisti sanitari, al pubblico, e ad altri gruppi rilevanti, includendo qualsiasi restrizione alla pubblicazione | NA |
| b) Sono indicati esplicitamente i contributi di ciascun autore (authorship) al disegno, alla conduzione, all'interpretazione ed al reporting dello studio clinico. | NA |
| c) E' indicata la modalità con cui vengono resi disponibili i dati dello studio al pubblico ed alle autorità competenti e i codici statistici utilizzati. | NA |
| Campioni biologici: Se applicabile, sono descritti dettagliatamente i metodi per raccogliere i campioni biologici, le modalità di analisi (genetica, molecolare), di anonimizzazione dei dati confidenziali, il luogo e le modalità di conservazione del materiale (es. biobanche) e la presenza di un Comitato Etico del luogo di deposito | NA |
| Sono descritti gli usi futuri del materiale conservato per altri studi | NA |
| E' usato il placebo quale gruppo di controllo e ne è giustificato l'uso | NA |
| L'analisi dei benefici è favorevole rispetto ai rischi prevedibili (chiaramente indicati) | Sì |
| Il protocollo è conforme alle linee guida EMA in materia | NA |
| Se si al punto precedente, citare i riferimenti (testo libero): | |

| | |
|---|----|
| INVESTIGATOR'S BROCHURE | |
| Il dossier dello sperimentatore risulta completo e adeguato | Sì |

| | |
|---|----|
| ASPETTI ETICI | |
| Il promotore e/o lo sperimentatore locale ha documentato con formale accettazione dello studio che lo stesso verrà condotto nel rispetto dei diritti fondamentali della dignità e dei diritti umani in conformità ai principi etici, che traggono la loro origine dalla Dichiarazione di Helsinki e dalla Convenzione di Oviedo nonché da tutte le normative internazionali applicabili | Sì |
| Il promotore dichiara il rispetto delle Good Clinical Practice nonché delle disposizioni normative applicabili | Sì |
| | Sì |

| | |
|--|----|
| I rischi e gli inconvenienti prevedibili sono stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto incluso nella sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri | |
| I benefici previsti dalla sperimentazione, terapeutici e in materia di sanità pubblica, ne giustificano i rischi | Sì |
| I diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti dello studio hanno costituito le considerazioni più importanti e sono prevalsi sugli interessi della scienza e della società | Sì |
| La ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato è giustificata | NA |
| Sono presenti misure per minimizzare il dolore, il disagio e la paura | Sì |
| La ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato è giustificata | |

| INFORMAZIONE AI SOGGETTI E PROCEDURE PER IL CONSENSO INFORMATO | |
|---|----|
| Modulo di consenso informato, data e versione (approvate dal CE coordinatore, se applicabile): | |
| Se applicabile, i fogli informativi ed i moduli di assenso/consenso informato sono distinti per le diverse fasce di età pediatrica | NA |
| Se applicabile, la descrizione dello studio è adeguata alle diverse fasce di età considerate | NA |
| Se applicabile, l'informativa risponde alle principali domande previste dal CE | Sì |
| Le informazioni sono conformi al protocollo | Sì |
| Le informazioni sono conformi al protocollo | Sì |
| Il linguaggio utilizzato è chiaro, privo di termini tecnici e specialistici | Sì |
| La procedura da seguire per sottoporre al/i soggetto/i il consenso informato è ben descritta | Sì |
| Rischi e benefici sono ben descritti e congruenti | Sì |
| Il responsabile della conservazione, l'utilizzo e la durata di uso dei campioni biologici sono aspetti ben descritti (se applicabile) | NA |
| La data e l'ora di consegna del modulo informativo ai pazienti da parte del medico sono presenti, così come la data e l'ora di firma del consenso informato | Sì |
| E' presente altro materiale per i soggetti | Sì |
| Eventuali elementi critici riscontrati o altre osservazioni (testo libero): | |
| La protezione dei dati personali e la confidenzialità è assicurata | Sì |
| Eventuali elementi critici riscontrati o altre osservazioni (testo libero): | |
| E' presente la lettera al medico curante/pediatra di libera scelta (se applicabile) | Sì |
| Eventuali elementi critici riscontrati o altre osservazioni (testo libero): | |

| STRUTTURE, PERSONALE ED ASPETTI ECONOMICO-AMMINISTRATIVI | |
|---|----|
| L'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori è stata valutata dal Curriculum Vitae e dalla sua dichiarazione sul conflitto di interessi | Sì |
| L'adeguatezza della struttura sanitaria (in termini di personale, strutture e costi coinvolti nello studio secondo la specifica tipologia) è stata valutata dall'analisi di impatto aziendale fornita e riportante la firma del Direttore Generale | Sì |
| L'adeguatezza della struttura sanitaria (in termini di personale, strutture e costi coinvolti nello studio secondo la specifica tipologia) è stata valutata dall'analisi di impatto aziendale fornita e riportante la firma del Direttore Generale | Sì |
| Per studi profit, lo sperimentatore locale ha rilasciato dichiarazione attestante che il personale coinvolto svolgerà le relative attività oltre il normale orario di lavoro per tutto il personale coinvolto | Sì |
| Per studi no-profit, lo sperimentatore locale ha rilasciato dichiarazione attestante che il personale coinvolto potrà svolgere le relative attività nell'orario di lavoro, senza pregiudicare le normali attività assistenziali | NA |
| Per studi no-profit: a) lo sperimentatore locale ha rilasciato dichiarazione attestante che per lo studio non è previsto alcun contributo economico e che lo studio non comporterà aggravio di costi a carico del SSN in quanto i costi relativi agli esami strumentali e di laboratorio extraroutinari saranno sostenuti con fondi ad hoc o che il sostenimento di costi aggiuntivi sia autorizzato dalla Direzione Aziendale | NA |
| b) lo sperimentatore locale ha rilasciato dichiarazione attestante che per lo studio è previsto un contributo economico e sono state dettagliatamente descritte le modalità di impiego dello stesso, al netto del sostenimento di eventuali costi, per le finalità proprie della ricerca | NA |
| Esiste un finanziamento per lo studio clinico definito in un contratto tra promotore/supplier e centro clinico, e questo è stato concordato tra le parti (se applicabile) | NA |
| L'eventuale rimborso spese per i partecipanti allo studio, secondo le modalità previste dal DM 21 dicembre 2007 o altre normative applicabili, è congruo (se applicabile) | Sì |
| Sono presenti una Polizza ed un Certificato Assicurativo specifici per lo studio, in cui siano chiare le disposizioni previste in materia di risarcimento dei danni ai pazienti o di decesso imputabili alla sperimentazione clinica | Sì |

| | |
|--|----|
| Sono stati valutati gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di compenso o di emolumenti di qualsiasi natura da corrispondersi agli sperimentatori (se applicabile) | NA |
| Sono stati valutati gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di compenso o di emolumenti di qualsiasi natura da corrispondersi agli sperimentatori (se applicabile) | NA |
| Indennità per gli sperimentatori (se applicabile) | NA |
| Nel caso di enti no-profit è stato accertato il rispetto dei requisiti previsti dal DM 17/12/2004 (come indicato dall'allegato 1) | NA |
| Lo studio presenta una partnership profit/no-profit, i cui interessi sono chiaramente definiti in un agreement | NA |
| Altro, specificare: | |

ALTRI ASPETTI PARTICOLARI CHE SI RITIENE DI PORTARE ALL'ATTENZIONE DEL COMITATO ETICO (testo libero):

Relatori