

Prot n 57085

Pisa, il 19/10/2017

Al promotore BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION

Allo sperimentatore Principale locale Berti Sergio

e p.c. al Direttore Generale della struttura di afferenza dello Sperimentatore Principale locale

Oggetto: Comunicazione del parere relativo alla richiesta di approvazione alla conduzione della indagine clinica pre-market

"Valutazione del dispositivo WATCHMAN in pazienti non idonei agli anticoagulanti orali"

Codice Protocollo: ASAP-TOO

Eudract (se applicabile): NA

In riferimento alla richiesta di cui all'oggetto, si trasmette il parere del Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica della Toscana - sezione AREA VASTA NORD OVEST riunitosi in data **12/09/2017**.

Si ricorda che l'avvio della indagine clinica da parte del Promotore è subordinato a:

- notifica all'Autorità Competente, Ministero della Salute – Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico, secondo le specifiche modalità indicate per le indagini cliniche pre-market
- stipula della convenzione economica (se applicabile)
- rilascio della disposizione autorizzativa della Direzione Generale dell'Azienda sanitaria.

IN CASO DI PARERE FAVOREVOLE

Il Comitato si riserva la facoltà di monitorare nel corso del suo svolgimento, in accordo alle disposizioni normative vigenti, l'indagine clinica approvata.

Il Responsabile Segreteria Tecnico Scientifica

**Il Comitato Etico
in osservanza alle legislazioni vigenti in materia di
indagini cliniche pre-market con dispositivi medici
ha esaminato la richiesta di parere relativa allo studio**

"Valutazione del dispositivo WATCHMAN in pazienti non idonei agli anticoagulanti orali"

Codice Protocollo: ASAP-TOO

Eudract (se applicabile): NA

Avendo valutato la seguente documentazione nella seduta del 12/09/2017

DOCUMENTAZIONE GENERALE

- **Protocollo di studio** (versione AA del 22/09/2016)
- **Sintesi del protocollo in lingua italiana** (versione AA del 22/09/2016)
- **Investigator's Brochure (IB)** (versione A del 14/03/2017)

- **Protocollo di studio** (versione A del 13/10/2017)
- **Patient Brochure** (versione A del 30/04/2017)
- **Patient Card** (versione A del 30/04/2017)
- **Questionario pazienti** (versione - del 19/05/2015)
- **Scheda di raccolta dati** (versione 1 del 22/11/2016)
- **Copia della polizza e del certificato assicurativo (redatto a norma del DM 14 luglio 2009)** (versione - del 29/03/2017)
- **Scheda tecnica del dispositivo medico e eventuali manuali d'uso** (versione - del 05/01/2017)
- **Elenco dei Centri partecipanti (se multicentrico)** (versione - del 31/05/2017)
- dalla segreteria scientifica è stata acquisita, in fase istruttoria, la seguente documentazione: risposta del Promotore, brochure illustrativa sul training program per il dispositivo WatchmanTM certificato CE.

DOCUMENTAZIONE CENTRO-SPECIFICA

- **AUTORIZZAZIONE DIRETTORE GENERALE FTGM** (versione 1 del 18/08/2017)
- **Lettera di intenti del promotore per il CE** (versione 1 del 21/08/2017)
- **Lettera di accettazione dello sperimentatore locale** (versione 1 del 01/06/2017)
- **Curriculum vitae in formato UE aggiornato dello sperimentatore locale** (versione 1 del 15/03/2016)
- **Dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi (Appendice 15 al DM 21/12/2007)** (versione 1 del 01/06/2017)
- **Analisi d'impatto aziendale per la fattibilità locale** (versione 1 del 25/08/2017)
- **Bozza di convenzione economica tra il promotore e il centro clinico dove si svolgerà lo studio** (versione 1 del 25/08/2017)
- **Foglio informativo e consenso - completo del foglio informativo e modulo di consenso al trattamento dei dati personali** (versione 3.0 del 21/08/2017)
- **Lettera al medico di medicina generale/pediatra di libera scelta** (versione AA del 11/04/2017)
- **Ricevuta del versamento stabilito da Del. GR Toscana per l'istruzione della pratica valutativa**

Data di arrivo della documentazione completa: 28/08/2017

Ha espresso il seguente parere:

PARERE SOSPENSIVO

Il Comitato Etico di Area Vasta Nord Ovest (CEAVNO) per la Sperimentazione clinica rinvia lo studio in oggetto per le seguenti motivazioni. 1) Devono essere forniti i seguenti documenti: - dichiarazione sull'idoneità della struttura in accordo al Decreto del 12 marzo 2013 "Limiti, condizioni e strutture presso cui è possibile effettuare indagini cliniche di dispositivi medici, ai sensi dell'articolo 14 del decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 46 e successive modificazioni"; - Analisi di impatto aziendale in accordo al Template predisposto dalla Regione Toscana – Decreto 414 del 10 febbraio 2016 - Allegato A (modulo B.6); - documento relativo all'analisi dei rischi del dispositivo ed elenco delle norme applicate, nonché descrizione delle soluzioni adottate per soddisfare i requisiti essenziali. 2) La lettera dello sperimentatore deve essere integrata con le informazioni inerenti il personale e le strutture coinvolte nello studio. A tale proposito, in accordo a quanto riportato nel protocollo, deve essere indicato il co-sperimentatore e il neurologo coinvolti nello studio; inoltre deve essere specificato se lo studio prevede esami extra-routine; infine chiarire qual è il trattamento standard presso il centro FTGM per i pazienti oggetto dello studio. 3) Nel certificato assicurativo devono essere eliminate le seguenti due esclusioni: - "la garanzia non opera per danni congeniti o malformazioni provocate in donne incinte partecipanti alla sperimentazione" (esclusione d); - "la responsabilità civile personale e professionale del personale medico, paramedico ed infermieristico partecipante alla sperimentazione" (esclusione i)", peraltro in contrasto con quanto riportato alla voce "assicurati". 4) Relativamente al protocollo: - chiarire il motivo per il quale il titolo dello

studio non riporta che si tratta di uno studio prospettico, randomizzato, multicentrico, in aperto, in pazienti con fibrillazione atriale; - chiarire i trattamenti che saranno effettuati per il gruppo di controllo; - fornire maggiori informazioni sul “crossover” del gruppo di controllo al gruppo di trattamento con dispositivo; - chiarire il motivo per il quale, a differenza degli endpoints, gli obiettivi non sono stati suddivisi in primari (di efficacia e sicurezza), secondari, addizionali; inoltre chiarire il razionale sulla scelta degli obiettivi e dei relativi endpoints; - chiarire i trattamenti assunti dal paziente prima della partecipazione allo studio; inoltre specificare i trattamenti consentiti e non consentiti durante il corso dello studio (tale informazione dovrà essere inserita anche nel testo informativo per il paziente); - indicare i metodi contraccettivi da utilizzare durante il corso dello studio (tale informazione dovrà essere inserita anche nel testo informativo per il paziente); - chiarire la dose di eparina per i pazienti assegnati al braccio del dispositivo che necessitano di essere “fully heparinized”; - chiarire i criteri di uscita relativi alla mancanza di efficacia del dispositivo. 5) Nel testo informativo per il paziente: - nella prima pagina del documento deve essere riportata la seguente parte, presente a pagina 13 prima dell’Informativa e manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali: “Gentile Sig.ra/Sig.re, le informazioni contenute nella scheda seguente intendono essere esaurienti e sono quindi DETTAGLIATE e COMPLESSE. Le chiediamo di accettare la partecipazione allo studio SOLO dopo avere letto con attenzione la scheda ed avere avuto un colloquio ESAURIENTE con il medico sperimentatore che le dovrà dedicare il TEMPO NECESSARIO per una comprensione di ciò che le viene proposto”; - di seguito alla prima pagina, devono essere predisposte due-tre pagine con il riassunto dello studio e gli opportuni rimandi alle parti specifiche del testo informativo esteso per i necessari approfondimenti. Deve inoltre essere specificato che il riassunto delle parti salienti dello studio non sostituisce ma facilita la comprensione del testo informativo integrale che mantiene la piena validità. Il riassunto dovrà essere formulato in termini sintetici e chiari, comprensibili a persona di media informazione, non fornita di conoscenze mediche e dovrà contenere: a) Il richiamo alla patologia dalla quale il paziente è affetto (se non si tratta di sperimentazione su soggetti sani) b) L’informazione sulla patologia alla quale la sperimentazione è dedicata c) Le possibilità di progresso nella terapia che la sperimentazione offre d) L’esistenza o meno di possibili benefici immediati per il paziente che si sottopone alla sperimentazione e) L’esistenza e il grado di rischi prevedibili per il paziente ed eventualmente per le persone che costituiscono il suo nucleo familiare o a lui vicine f) L’informazione su trattamenti incompatibili con la sperimentazione, che il paziente è invitato ad evitare g) L’informazione su trattamenti indispensabili o su condotte da tenere nel corso della sperimentazione (frequente il problema della contraccezione) h) L’informazione relativa alla necessità di informare della sperimentazione il medico di fiducia i) In caso di patologie che possano condurre a condizioni di incapacità di intendere e di volere, la richiesta di una nomina ora per allora di un amministratore di sostegno l) L’informazione relativa alla destinazione e all’uso immediato e futuro dei materiali biologici che siano eventualmente prelevati al paziente nel corso della sperimentazione m) L’informazione relativa ai compensi e alla copertura assicurativa n) L’informazione relativa ai diritti irrinunciabili del paziente e, in particolare: diritto alla sospensione e/o alla interruzione della sperimentazione, diritto a un’accurata informazione in corso di sperimentazione, diritto a richiedere in ogni momento al medico sperimentatore chiarimenti sull’andamento della sperimentazione. Per ciascuna delle informazioni contenute nell’abstract sarà effettuato uno specifico rinvio alla corrispondente parte del testo informativo dettagliato; - deve essere ampliato il paragrafo relativo alle alternative terapeutiche; - nella seguente parte il riferimento al Comitato etico deve essere sostituito con quello dello sperimentatore “Per eventuali domande sui Suoi diritti in qualità di soggetto partecipante allo studio, può contattare: Comitato Etico Area Vasta Nord Ovest Pisa Tel 055/996392”; - i riferimenti a FDA devono essere eliminati. 6) Nel modulo di consenso: - deve essere eliminata la seguente parte “Se il soggetto non è in grado di fornire personalmente il proprio consenso, compilare la parte seguente Nome e cognome del soggetto: non è in grado di fornire il consenso per il seguente motivo”. 7) Nella lettera al medico curante: - nel frontespizio deve essere eliminato il riferimento al pediatra di libera scelta; - devono essere riportate le valutazioni previste dallo studio; - devono essere specificati i trattamenti da utilizzarsi nel corso dello studio per tutti i pazienti arruolati (tale aspetto è carente anche nel protocollo). 8) In merito agli adempimenti nei confronti del Ministero della Salute, poiché lo studio rientra nelle disposizioni dell’art. 14 del Decreto Lgs. 24 febbraio 1997, n. 46 emendato col D. lgs. 25.01.2010, n. 37 - Recepimento Direttiva 2007/47/CE, comma 1 e 2, il fabbricante dovrà notificare l’indagine clinica al Ministero della Salute e non potrà iniziare prima della scadenza dei sessanta giorni. L’indirizzo on line dove reperire i moduli per la notifica di indagine clinica è il seguente: http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_8_0.jsp?lingua=italiano&label=servizionline&idMat=DM&idAmb=SC&idSrv=ICPRE&

Numero registro pareri del Comitato Etico: 1509

Elenco componenti del CE presenti alla discussione e votanti che hanno dichiarato assenza di conflitti di interessi di tipo diretto o indiretto:

Dr.ssa Elena BRUNORI, Clinico Pediatra

Dr. Francesco CARACCILO, Clinico Ematologo

Dr.ssa Luana DAL CANTO, Farmacista SSR

Prof. Romano DANESI, Farmacologo

Ing. Vincenzo FERRARI, Ingegnere Clinico

Prof. Angiolo GADDUCCI, Clinico Ostertrico-ginecologico

Dr. Renato GALLI, Clinico Neurologo

Prof.ssa Francesca GIARDINA, Esperto In Materia Giuridica

Dr. Tommaso GRECO, Esperto in bioetica

Dr.ssa Mariella IMMACOLATO, Medico Legale - altresì Delegato della Direzione Di Area Vasta Nord Ovest

Dr. Vincenzo PANICHI, *Clinico Nefrologo*
Dr. Luca PULIZIA, *Rappresentante Area Infermieristica*
Dr. Umberto QUIRICONI, *MMG Territoriale*
Dr. Marcello ROSSI, *Clinico Pneumologo*
Prof. Ferruccio SANTINI, *Clinico Endocrinologo*
Dr. Filippo Maria SANTORELLI, *Clinico Neurologo - Esperto In Genetica*
Dr. Luigi SPAZIANTE, *Farmacista SSR - esperto in dispositivi medici*
Dr. Maurizio ULACCO, *Rappresentante Del Volontariato O Associaz Di Tutela Dei Pazienti*

Elenco componenti del CE presenti non votanti:

i sottoindicati componenti del Comitato dichiarano di astenersi dal pronunciarsi sullo studio, poiché sussiste un conflitto di interessi di tipo diretto e/o indiretto.

Sussistenza numero legale (n. 18 su 22)

Si ricorda che è obbligo notificare al Comitato Etico:

- data di arruolamento del primo paziente;
- stato di avanzamento dello studio, con cadenza semestrale e/o annuale, corredato da una relazione scritta;
- eventuali sospette reazioni avverse gravi ed inattese, nonché eventuali incidenti o mancati incidenti;
- fine del periodo di arruolamento;
- data di conclusione dello studio studio a livello locale ed a livello globale;
- risultati dello studio, entro un anno dalla conclusione della stessa.

Il Proponente deve ottemperare alle disposizioni legislative vigenti e riferire immediatamente al Comitato relativamente a:

- deviazioni dal protocollo, anche quando queste si rendano necessarie per eliminare i rischi immediati per i partecipanti
- modifiche al protocollo, che non potranno essere messe in atto senza che il Comitato abbia rilasciato parere favorevole ad uno specifico emendamento, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare i rischi immediati per i partecipanti o quando le modifiche riguardino esclusivamente aspetti logistici o amministrativi dello studio.
- informazioni relative ad eventi e condizioni potenzialmente in grado di incidere negativamente sul rapporto tra rischi e benefici attesi per i partecipanti (ad es. reazioni avverse serie) e/o che incidano significativamente sulla conduzione dello studio (tutte le reazioni avverse serie).

Il Presidente

Pisa, il 19/10/2017
