

Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica della Regione Toscana

Sezione: AREA VASTA NORD OVEST

Segreteria Tecnico Scientifica ubicata c/o: Stabilimento di Santa Chiara - Via Roma, 67 - 56126 Pisa

Telefono: 050/996247 - 050/992757

E-mail: staffamm.ce@ao-pisa.toscana.it

Prot n 40325

Pisa, il 19/07/2017

Al promotore GILEAD SCIENCE INC.

Alla CRO PRA ITALIA

Allo sperimentatore Principale locale Brunetto Maurizia Rossana

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 dello studio clinico

"Studio di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di selonsertib in soggetti affetti da cirrosi compensata dovuta a steatoepatite non alcolica (NASH)."

Codice Protocollo: GS-US-384-1944

Eudract (se applicabile): 2016-004148-13

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 **22/06/2017**.

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

- rilascio dell'autorizzazione da parte dell'Autorità Competente (AIFA)
- 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, la sperimentazione clinica approvata.

Il Responsabile Segreteria Tecnico Scientifica

**Il Comitato Etico
in osservanza alle legislazioni vigenti in materia di
sperimentazione clinica con farmaco**

ha esaminato la richiesta di parere relativa allo studio

"Studio di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo per valutare la sicurezza e l'efficacia di selonsertib in soggetti affetti da cirrosi compensata dovuta a steatoepatite non alcolica (NASH)."

Codice Protocollo: GS-US-384-1944

Eudract (se applicabile): 2016-004148-13

Avendo valutato la seguente documentazione nella seduta del 22/06/2017

DOCUMENTAZIONE GENERALE

- **Protocollo di studio - Protocollo di studio** (versione 0.1 del 11/04/2017)
- **Sintesi del protocollo in lingua italiana - Sintesi del protocollo in lingua italiana** (versione 0.1 del 11/04/2017)

- **Valutazione Beneficio/Rischio** (versione - del 06/02/2017)
- **Questionario Health Resource Utilization** (versione 2 del 23/01/2017)
- **Lista studi attivi con IMP** (versione - del 01/02/2017)
- **Modulo di domanda (CTA form Appendice 5 al DM 21/12/2007)** (versione - del 02/05/2017)
- **Questionario EQ_5D_5L** (versione 1.0)
- **Questionario SF-36** (versione 2)
- **Questionario WPAI NASH** (versione 2.4 del 13/02/2017)
- **Questionario CLDQ-NAFLD** (versione 2016)
- **Copia della polizza e del certificato assicurativo (redatto a norma del DM 14 luglio 2009)** (versione - del 16/03/2017)
- **Delega del Promotore al Richiedente** (versione - del 17/02/2017)
- **Delega alla filiale italiana** (versione - del 14/02/2017)
- **Giustificazione utilizzo placebo** (versione - del 06/02/2017)
- **DMC** (versione 1.0 del 21/12/2016)
- **Investigator's Brochure (IB)** (versione 04)

DOCUMENTAZIONE CENTRO-SPECIFICA

- **- Dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi (Appendice 15 al DM 21/12/2007)** (versione *na* del 19/05/2017)
- **Curriculum vitae in formato UE aggiornato dello sperimentatore locale -** (versione del 09/03/2017)
- **Bozza di convenzione economica tra il promotore e il centro clinico dove si svolgerà lo studio -** (versione del 09/03/2017)
- **- Lettera di accettazione dello sperimentatore locale** (versione del 19/05/2017)
- **Lettera di intenti del promotore per il CE** (versione - del 02/05/2017)
- **Modulo informativo per il paziente/genitore/tutore legale - completo di modulo per il consenso informato e consenso al trattamento dei dati personali** (versione 4.1.1 del 04/04/2017)
- **Modulo informativo per il paziente/genitore/tutore legale - completo di modulo per il consenso informato e consenso al trattamento dei dati personali per il sottostudio** (versione 2.1 del 06/02/2017)
- **Modulo informativo per il paziente/genitore/tutore legale - per la partner in gravidanza completo di modulo per il consenso informato e consenso al trattamento dei dati personali** (versione 1.1 del 16/02/2017)
- **SCHEDA DELLE SOMMINISTRAZIONI DEL FARMACO DELLO STUDIO Fase in aperto** (versione 2.0 del 31/01/2017)
- **SCHEDA DELLE SOMMINISTRAZIONI DEL FARMACO DELLO STUDIO Fase randomizzata** (versione 2.0 del 31/01/2017)
- **Materiale per i soggetti - Patient Card** (versione 1.0 del 11/01/2017)
- **Ricevuta del versamento stabilito da Del. GR Toscana per l'istruzione della pratica valutativa** (versione - del)

Data di arrivo della documentazione completa: 24/05/2017

Ha espresso il seguente parere:

PARERE SOSPENSIVO

Il Comitato Etico di Area Vasta Nord Ovest (CEAVNO) per la Sperimentazione clinica, preso atto del Parere unico favorevole espresso dal Comitato etico del Centro coordinatore, richiede le seguenti integrazioni/modifiche a documenti centro specifici. 1) 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 garanzia non opera per danni derivanti da anticoncezionali ormonali” (esclusione h A). 2) Nel testo informativo per il paziente: - 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; - devono essere riportate le quantità di sangue raccolte in merito ai campioni per le analisi farmacocinetiche e dei biomarcatori obbligatorie; - deve essere aggiornato il riferimento all’autorizzazione al trattamento dei dati genetici riportando la versione attualmente in vigore (n. 8/2016); - devono essere riportate le esclusioni della polizza assicurativa, coerentemente alle richieste riportate al primo punto di questo verbale; inoltre devono essere riportati i massimali per protocollo. 3) Deve essere prevista la firma del paziente e dello sperimentatore nella sezione relativa al consenso per la ricerca futura facoltativa. 4) Nel modulo di consenso per il follow-up in gravidanza della partner e nel modulo di consenso per la genomica facoltativa il riferimento al comitato etico nella seguente frase “Se ha domande in merito al follow-up in gravidanza della partner o sui Suoi diritti come partecipante, potrà discuterne anche con un amministratore del comitato etico indipendente: al numero di telefono ”, deve essere eliminato e sostituito con quello dello sperimentatore. 5) In tutti i moduli di consenso: - devono essere eliminate la figura e la firma del rappresentante legale considerato che non è prevista dal protocollo tra i criteri di inclusione e dalla appendice 5 (sezione F.F.3.6); - deve essere inserita la seguente definizione di testimone imparziale: “una persona che sia indipendente dallo studio, che non possa essere influenzata in alcun modo dalle persone coinvolte nello studio, che partecipi alla procedura di informazione del paziente se il paziente non è in condizione di leggere e che legga il consenso informato e ogni altra informazione scritta fornita al paziente partecipante”. 6) Considerato che nel protocollo, relativamente alle analisi obbligatorie di farmacocinetica e dei biomarcatori, non sono riportate le seguenti informazioni: grado di anonimato; luogo e responsabile di conservazione dei campioni, si chiede di confermare la veridicità delle informazioni presenti nel testo informativo per il paziente. 7) Considerato che nel protocollo relativamente ai campioni che saranno utilizzati per le analisi future, non sono riportate le seguenti informazioni: grado di anonimato; luogo e responsabile di conservazione dei campioni, si chiede di confermare la veridicità delle informazioni presenti nel testo informativo per il paziente. 8) Considerato che nel protocollo relativamente ai campioni che saranno utilizzati per le analisi genomiche, non sono riportate le seguenti informazioni: grado di anonimato; luogo e responsabile di conservazione dei campioni, si chiede di confermare la veridicità delle informazioni presenti nel testo informativo per il paziente. 9) Si segnala che nella sinossi al paragrafo “Dose e via di somministrazione” è stata riportata la stessa dose per tutti i bracci di trattamento “una compressa di SEL 6 mg + una compressa di PTM SEL 18 mg somministrate per via orale una volta al giorno”; pertanto il documento deve essere corretto. 10) In merito alle “ricerche future”, il CEAVNO dispone che i materiali biologici possano essere custoditi ai fini di futura utilizzazione, purché ad esclusivi scopi di ricerca scientifica, a condizione che: - il paziente abbia prestato consenso informato (revocabile fintanto che il campione non sia reso completamente anonimo) alla custodia e all’utilizzo anche successivo dei materiali biologici; - la custodia avvenga senza pregiudizio della libera utilizzazione dei materiali biologici a scopi di ricerca scientifica. E’ richiesto un riscontro in merito a questo aspetto.

Numero registro pareri del Comitato Etico: 1473

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*
Dr. Renato GALLI, *Clinico Neurologo*
Dr. Antonello GIANNONI, *Clinico Anestesista - Esperto In Nutrizione Clinica*
Prof.ssa Francesca GIARDINA, *Esperto In Materia Giuridica*
Dr.ssa Mariella IMMACOLATO, *Medico Legale - altresì Delegato della Direzione Di Area Vasta Nord Ovest*
Dr. Vincenzo PANICHI, *Clinico Nefrologo*
Prof. Claudio PASSINO, *Clinico Cardiologo - Altresì Delegato Della Fondazione Monasterio*
Dr. Umberto QUIRICONI, *MMG Territoriale*
Dr. Marcello ROSSI, *Clinico Pneumologo*
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. 16 su 22)

Il presente parere viene rilasciato secondo le Disposizioni di AIFA in vigore dal 1 ottobre 2014, (*specificare se tramite Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione clinica dei Medicinali o in modalità cartacea*).

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 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR) ed i rapporti periodici di sicurezza (Drug Safety Update Report, DSUR);
- fine del periodo di arruolamento;
- data di conclusione dello 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 19/07/2017
