

Data e numero di protocollo (assegnato dagli uffici AOUM):	23/03/2017 10886_2017
Inserito in osservatorio AIFA (OSsC):	Sì
Data di avvio procedura di validazione:	07/04/2017
Numero dello studio nell'Ordine del Giorno:	10886

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA (interventistica)	
TITOLO:	Studio di Fase 3, in aperto, randomizzato, multicentrico sul confronto tra NKTR-102 e il trattamento scelto dal medico (TPC) in pazienti affetti da cancro al seno metastatico che presentano metastasi cerebrali stabili e che sono stati precedentemente trattati con un'antraciclina, un taxano e capecitabina
Codice, versione e data del protocollo del promotore:	15-102-14, versione 10/02/2017, data
Numero EudraCT:	2016-002453-38
Indicazione del promotore (specificare anche se profit o no-profit):	NEKTAR THERAPEUTICS (Profit)
Centro COORDINATORE (solo per studi multicentrici):	
Denominazione del CE Coordinatore e data di rilascio del parere (se applicabile):	

IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente)	
(Qualifica) Cognome e Nome:	bengala carmelo
Sede di svolgimento dello studio:	Azienda USL Toscana Sud Est, UOC 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:	<p>Obiettivo primario: Confrontare la sopravvivenza generale (SG) dei pazienti che ricevono 145 mg/m² di NKTR-102 una volta ogni 21 giorni (q21d) con la SG dei pazienti che ricevono il trattamento scelto dal medico (TPC) selezionato dal seguente elenco di 7 terapie endovenose (EV) ad agente singolo: eribulina, ixabepilone, vinorelbina, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel o nab-paclitaxel. I farmaci TPC saranno somministrati in base allo standard di cura. Obiettivi secondari: i - Confrontare i tassi di risposta obiettiva (ORR) del trattamento con NKTR-102 con quelli del TPC; la valutazione del tumore al di fuori dell'SNC utilizzerà i Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) versione 1.1; la valutazione delle metastasi all'SNC utilizzerà i Criteri di valutazione della risposta delle metastasi cerebrali in neuro-oncologia (RANO-BM) ii - Confrontare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) del trattamento con NKTR-102 con quella del TPC; la valutazione del tumore al di fuori dell'SNC utilizzerà i Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) versione 1.1; la valutazione delle metastasi all'SNC utilizzerà RANO-BM iii - Confrontare il tasso di beneficio clinico (CBR) del trattamento con NKTR-102 con quello del TPC (ovvero, la proporzione di pazienti con risposta completa [RC], risposta parziale [RP] o malattia stabile [MS] per almeno 4 mesi); il CBR per le lesioni periferiche e all'SNC sarà descritto in separata sede iv - Confrontare la durata della risposta (DoR) del trattamento con NKTR-102 con quella del TPC; le</p>

	<p>lesioni periferiche e all'SNC saranno descritte in separata sede</p> <p>• Valutare i profili di sicurezza di NKTR-102 e del TPC (comprese le tossicità di Grado 3 e più elevato, l'incidenza delle riduzioni di dose e l'intensità della dose)</p> <p>• Confrontare la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) del trattamento con NKTR-102 con quella del TPC utilizzando il questionario Quality of Life Core 30 (QLQ-C30) dell'Organizzazione europ</p>
POPOLAZIONE:	<p>• Pazienti</p> <p>Età:</p> <p>• Maggiore uguale di 18 Anni a</p> <p>Sesso: Femminile e Maschile</p> <p>ICD9:</p>
INTERVENTO:	
CONFRONTO:	<p>1. Categoria: Comparatore TEST</p> <p>Tipo di comparatore: Attivo</p> <p>Schema terapeutico: Confrontare la sopravvivenza generale (SG) dei pazienti che ricevono 145 mg/m2 di NKTR-102 una volta ogni 21 giorni (q21d) con la SG dei pazienti che ricevono il trattamento scelto dal medico (TPC) selezionato dal seguente elenco di 7 terapie endovenose (EV) ad agente singolo: eribulina, ixabepilone, vinorelbina, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel o nab-paclitaxel. I farmaci TPC saranno somministrati in base allo standard di cura.</p> <p>Natura principio attivo: Chimica</p> <p>ATC: L01XX41</p> <p>Il farmaco è in commercio: Si'</p> <p>Indicazione: HALAVEN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico, che hanno mostrato una progressione dopo almeno un regime chemioterapico per malattia avanzata (vedere paragrafo 5.1). La terapia precedente deve avere previsto l'impiego di un'antraciclina e di un taxano, in contesto adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti non siano idonei a ricevere questi trattamenti. HALAVEN è indicato per il trattamento di pazienti adulti con liposarcoma inoperabile, sottoposti a precedente terapia contenente antracicline (eccetto se non idonei) per malattia avanzata o metastatica</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:</p> <p>Note:</p> <p>Via di somministrazione: Uso endovenoso</p> <p>Forma farmaceutica:</p> <p>Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: la preparazione del/i farmaco/i sperimentale/i</p> <p>Opzioni:</p> <p style="text-align: center;">◊ ricostituzione/diluizione, anche in dose personalizzata</p> <p>2. Categoria: Comparatore</p> <p>Tipo di comparatore: Attivo</p> <p>Schema terapeutico: Confrontare la sopravvivenza generale (SG) dei pazienti che ricevono 145 mg/m2 di NKTR-102 una volta ogni 21 giorni (q21d) con la SG dei pazienti che ricevono il trattamento scelto dal medico (TPC) selezionato dal seguente elenco di 7 terapie endovenose</p>

(EV) ad agente singolo: eribulina, ixabepilone, vinorelbina, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel o nab-paclitaxel. I farmaci TPC saranno somministrati in base allo standard di cura.

Natura principio attivo: **Chimica**

ATC: **L01CD01**

Il farmaco è in commercio: **Sì**

Indicazione: **La monoterapia con Abraxane è indicata nel trattamento del tumore metastatico della mammella in pazienti adulti che hanno fallito il trattamento di prima linea per la malattia metastatica e per i quali la terapia standard, contenente antraciclina, non è indicata (vedere paragrafo 4.4). Abraxane in associazione con gemcitabina è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico del pancreas. Abraxane in associazione con carboplatino è indicato per il trattamento di prima linea del tumore del polmone non a piccole cellule, in pazienti adulti non candidati a chirurgia potenzialmente curativa e/o a radioterapia.**

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: **ABRAXANE**

Codice AIC: **039399**

Confezione:

Principio attivo: **PACLITAXEL ALBUMINA**

Note:

Via di somministrazione: **Uso endovenoso**

Forma farmaceutica:

Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: **la preparazione del/i farmaco/i sperimentale/i**

Opzioni:

◊ **ricostituzione/diluizione, anche in dose personalizzata**

3. Categoria: **Comparatore**

Tipo di comparatore: **Attivo**

Schema terapeutico: **Confrontare la sopravvivenza generale (SG) dei pazienti che ricevono 145 mg/m² di NKTR-102 una volta ogni 21 giorni (q21d) con la SG dei pazienti che ricevono il trattamento scelto dal medico (TPC) selezionato dal seguente elenco di 7 terapie endovenose (EV) ad agente singolo: eribulina, ixabepilone, vinorelbina, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel o nab-paclitaxel. I farmaci TPC saranno somministrati in base allo standard di cura.**

Natura principio attivo: **Chimica**

ATC: **L01BC05**

Il farmaco è in commercio: **Sì**

Indicazione: **La gemcitabina, in combinazione con cisplatino, è indicata nel trattamento di pazienti con carcinoma della vescica localmente avanzato o metastatico. La Gemcitabina è indicata nel il trattamento di pazienti con adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato o metastatico. La gemcitabina, in combinazione con cisplatino è indicata nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico. La gemcitabina in monoterapia può essere considerata in pazienti anziani o con performance status uguale a 2. La gemcitabina in combinazione con carboplatino è indicata nel trattamento di pazienti con carcinoma dell'epitelio dell'ovaio localmente avanzato o metastatico che hanno recidivato almeno 6 mesi dopo terapia di prima linea con platino. La gemcitabina, in combinazione con paclitaxel, è indicata nel trattamento di pazienti con carcinoma della mammella non resecabile localmente ricorrente o metastatico che hanno recidivato dopo chemioterapia adiuvante e/o neoadiuvante. La precedente chemioterapia deve aver incluso una antraciclina a meno che questa non fosse 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: **GEMZAR**

Codice AIC: **029452**

Confezione:

Principio attivo: **GEMCITABINA CLORIDRATO**

Note:

Via di somministrazione: **Uso endovenoso**

Forma farmaceutica:

Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: **la preparazione del/i farmaco/i sperimentale/i**

Opzioni:

◊ **ricostituzione/diluizione, anche in dose personalizzata**

4. Categoria: **Comparatore**

Tipo di comparatore: **Attivo**

Schema terapeutico: **Confrontare la sopravvivenza generale (SG) dei pazienti che ricevono 145 mg/m² di NKTR-102 una volta ogni 21 giorni (q21d) con la SG dei pazienti che ricevono il trattamento scelto dal medico (TPC) selezionato dal seguente elenco di 7 terapie endovenose (EV) ad agente singolo: eribulina, ixabepilone, vinorelbina, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel o nab-paclitaxel. I farmaci TPC saranno somministrati in base allo standard di cura.**

Natura principio attivo: **Chimica**

ATC: **L01CD01**

Il farmaco è in commercio: **Sì**

Indicazione: **Carcinoma ovarico: nella chemioterapia di prima linea del carcinoma ovarico TAXOL è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma dell'ovaio in stadio avanzato o con carcinoma residuo (> 1 cm) dopo laparotomia iniziale, in combinazione con cisplatino. Nella chemioterapia di seconda linea del carcinoma ovarico TAXOL è indicato per il trattamento del carcinoma metastatico dell'ovaio quando la terapia standard, contenente derivati del platino, non sia risultata efficace.**

Carcinoma della mammella: nella terapia adiuvante, Taxol è indicato nel trattamento di pazienti con carcinoma della mammella con linfonodi positivi dopo terapia con antraciclina e ciclofosfamide (AC). Il trattamento adiuvante con TAXOL deve essere considerato come una alternativa alla continuazione della terapia con AC. TAXOL è indicato per il trattamento iniziale del carcinoma localmente avanzato o metastatico della mammella in combinazione sia con una antraciclina nelle pazienti per le quali è adatta la terapia con l'antraciclina sia con trastuzumab nelle pazienti con iperespressione di HER-2 di livello 3+ all'esame immunoistochimico, e per le quali non sia possibile il trattamento con un'antraciclina. In monoterapia, TAXOL è indicato per il trattamento del carcinoma metastatico della mammella quando la terapia standard, contenente derivati antraciclinici, non sia ritenuta possibile o non sia risultata efficace. Carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato : TAXOL, in combinazione con cisplatino, è indicato per il trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in pazienti che non possono essere sottoposti ad intervento chirurgico radicale e/o a terapia radiante. Sarcoma di Kaposi correlato all'AIDS: Taxol è indicato per il trattamento di pazienti con sarcoma di Kaposi (KS) correlato all'AIDS avanzato che hanno fallito una terapia precedente con antraciclina liposomiale. I dati di

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: **TAXOL**

Codice AIC: **028848**

Confezione:

Principio attivo: **PACLITAXEL**

Note:

Via di somministrazione: **Uso endovenoso**

Forma farmaceutica:

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

preparazione del/i farmaco/i sperimentale/i

Opzioni:

◊ **ricostituzione/diluizione, anche in dose personalizzata**

5. Categoria: Comparatore

Tipo di comparatore: **Attivo**

Schema terapeutico: **Confrontare la sopravvivenza generale (SG) dei pazienti che ricevono 145 mg/m² di NKTR-102 una volta ogni 21 giorni (q21d) con la SG dei pazienti che ricevono il trattamento scelto dal medico (TPC) selezionato dal seguente elenco di 7 terapie endovenose (EV) ad agente singolo: eribulina, ixabepilone, vinorelbina, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel o nab-paclitaxel. I farmaci TPC saranno somministrati in base allo standard di cura.**

Natura principio attivo: **Chimica**

ATC: **L01CD02**

Il farmaco è in commercio: **Sì**

Indicazione: **Tumore della Mammella TAXOTERE in associazione con doxorubicina e ciclofosfamide è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti con: i · tumore della mammella operabile linfonodo positivo i · tumore della mammella operabile linfonodo negativo Nei pazienti con tumore della mammella operabile linfonodo negativo, il trattamento adiuvante deve essere limitato ai pazienti candidati alla chemioterapia secondo i criteri internazionali per il trattamento primario del tumore della mammella nelle fasi iniziali (vedere paragrafo 5.1). TAXOTERE in associazione con doxorubicina è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico che non hanno ricevuto una precedente terapia citotossica per questa patologia. TAXOTERE in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di una terapia citotossica. La precedente chemioterapia deve aver compreso una antraciclina o un agente alchilante. TAXOTERE in associazione con trastuzumab è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella metastatico, con iperespressione di HER2 e che non hanno ricevuto in precedenza una terapia chemioterapica per malattia metastatica. TAXOTERE in associazione con capecitabina è indicato per il trattamento di pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico dopo fallimento di una chemioterapia citotossica. La precedente chemioterapia deve aver compreso una antraciclina. 3 Tumore non a piccole cellule del polmone TAXOTERE è indicato per il trattamento di pazienti con tumore non a piccole cellule del polmone localmente avanzato o metastatico, dopo fallimento di un precedente trattamento chemioterapico. TAXOTERE in associazione con cisplatino è indicato per il trattamento di pazienti con tumore non a piccole cellule del polmone non operabile, localmente avanzato o metastatico che non hanno ricevuto precedenti chemioterapie per questa condizione. Ca**

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: **TAXOTERE**

Codice AIC: **032391**

Confezione:

Principio attivo: **DOCETAXEL TRIIDRATO**

Note:

Via di somministrazione: **Uso endovenoso**

Forma farmaceutica:

Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: **la preparazione del/i farmaco/i sperimentale/i**

Opzioni:

◊ **ricostituzione/diluizione, anche in dose personalizzata**

6. Categoria: Comparatore

Tipo di comparatore: **Attivo**

Schema terapeutico: **Confrontare la sopravvivenza generale (SG) dei**

	<p>pazienti che ricevono 145 mg/m² di NKTR-102 una volta ogni 21 giorni (q21d) con la SG dei pazienti che ricevono il trattamento scelto dal medico (TPC) selezionato dal seguente elenco di 7 terapie endovenose (EV) ad agente singolo: eribulina, ixabepilone, vinorelbina, gemcitabina, paclitaxel, docetaxel o nab-paclitaxel. I farmaci TPC saranno somministrati in base allo standard di cura.</p> <p>Natura principio attivo: Chimica ATC: L01CA04 Il farmaco è in commercio: Sì Indicazione: Carcinoma polmonare non a piccole cellule. Carcinoma mammario metastatico 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: NAVELBINE Codice AIC: 027865 Confezione: Principio attivo: VINORELBINA BITARTRATO Note: Via di somministrazione: Uso endovenoso Forma farmaceutica: Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: la preparazione del/i farmaco/i sperimentale/i Opzioni: ◇ ricostituzione/diluizione, anche in dose personalizzata</p>
OUTCOME:	L'endpoint primario di efficacia di questo studio è la SG. Dopo l'interruzione della terapia, tutti i pazienti, tranne quelli che hanno ritirato il consenso, devono essere seguiti (tramite contatto telefonico, visita in clinica o revisioni della documentazione) almeno ogni 12 settimane (± 2 settimane) fino al decesso. Se consentito dalle autorità normative locali e/o autorizzato dal paziente, il personale dello studio può utilizzare i registri pubblici per controllare la mortalità dei pazienti che non partecipano follow-up e dei pazienti che ritirano il consenso al contatto di follow-up.
TIME STOP DELLE EVIDENZE DISPONIBILI:	
Altre informazioni:	
Numero ed età dei soggetti previsti per centro:	2 soggetti
Contributo lordo previsto dal promotore (per soggetto completato, ove applicabile):	3266.56
Durata dello studio:	36 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	Sì
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)	Sì

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:	23/03/2017
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?	
Esistono revisioni sistematiche e/o linee guida che sintetizzano le migliori evidenze disponibili (es. COCHRANE COLLABORATION, NICE, PUBMED, NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE, GUIDELINES INTERNATIONAL NETWORK)	NA
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)	Sì
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 razionale:	
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

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	Sì
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.	
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.	Sì
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).	NA
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.	NA
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.	NA
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.	NA
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).	NA
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.	
Sono indicati gli interessi finanziari o di altra natura degli sperimentatori per ciascun sito di studio.	Sì
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.	Sì
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	Sì
b) Sono indicati esplicitamente i contributi di ciascun autore (authorship) al disegno, alla conduzione, all'interpretazione ed al reporting dello studio clinico.	Sì
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.	Sì
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	No
Sono presenti misure per minimizzare il dolore, il disagio e la paura	NA
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)	NA
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)	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)	Sì
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):

parere AIFA ancora non presente

Relatori