

Data e numero di protocollo (assegnato dagli uffici AOUM):	08/03/2017 10807_2017
Inserito in osservatorio AIFA (OSsC):	NA
Data di avvio procedura di validazione:	08/03/2017
Numero dello studio nell'Ordine del Giorno:	10807

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA (interventistica)	
TITOLO:	Confronto tra strategie "a valle" e "a monte" nella somministrazione di due antiaggreganti in sindrome coronarica acuta senza soprallivellamento del tratto ST con un'indicazione invasiva iniziale
Codice, versione e data del protocollo del promotore:	DUBIUS, versione VER 4, data 25/01/2017
Numero EudraCT:	2015-000993-37
Indicazione del promotore (specificare anche se profit o no-profit):	AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA (No Profit)
Centro COORDINATORE (solo per studi multicentrici):	Azienda Ospedaliera di Padova
Denominazione del CE Coordinatore e data di rilascio del parere (se applicabile):	COMITATO ETICO PER LA SPERIMENTAZIONE DELL'AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOV -

IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente)	
(Qualifica) Cognome e Nome:	Fineschi Massimo
Sede di svolgimento dello studio:	Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Emodinamica

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: Si'</p> <p>Studio controllato vs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • altro farmaco/combinazione di farmaci • Randomizzato <p>Rapporto di randomizzazione: 1:1</p> <ul style="list-style-type: none"> • In aperto <p>Bracci: 2</p>
OBIETTIVO:	<p>L'obiettivo primario di questo studio clinico è quello di valutare l'impatto delle diverse strategie antitrombotiche in uso nella corrente pratica clinica, basate sulla somministrazione dei nuovi antagonisti del recettore P2Y12 (prasugrel e ticagrelor) in una popolazione di pazienti NSTEMACS con indicazione invasiva precoce. Lo studio esaminerà inoltre gli effetti della somministrazione della bivalirudina rispetto alla terapia standard con eparina non frazionata nei pazienti NSTEMACS che si sottopongono a PCI e che quindi ricevono agenti antiplastrinici potenti che potrebbero teoricamente favorire la comparsa di emorragie. Quale stima del beneficio clinico netto, verrà considerato un endpoint combinato di efficacia e sicurezza (NACE, eventi avversi cardiaci netti) con un follow-up a breve (30 giorni) e medio termine (12 mesi).</p>
POPOLAZIONE:	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti <p>Età:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maggiore di 18 Anni a Minore uguale di 85 Anni

	<p>Sesso: Femminile e Maschile</p> <p>ICD9:</p>
INTERVENTO: caratteristiche farmaco	<p>1. Categoria: Test</p> <p>BRILIQUE (ticagrelor) : Brilique, in co-somministrazione con <u>acido acetilsalicilico</u> (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti con <u>Sindrome Coronarica Acuta</u> (angina instabile, infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST [NSTEMI] o infarto miocardico con innalzamento del tratto ST [STEMI]), compresi i pazienti trattati farmacologicamente e quelli sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) o a impianto di by-pass aorto-coronarico (CABG).</p> <p>Brilique contiene ticagrelor, appartenente alla classe chimica delle ciclopentiltriazolopirimidine (CPTP), antagonista selettivo dei recettori dell' adenosina difosfato (ADP), che agisce sul recettore P2Y12 dell' ADP prevenendo l' attivazione e l' aggregazione piastrinica mediata dall' ADP. Ticagrelor è attivo per via orale e interagisce in maniera reversibile con il recettore piastrinico P2Y12 dell' ADP. Ticagrelor non interagisce propriamente con il sito di legame dell' ADP, ma interagisce con il recettore piastrinico P2Y12 dell' ADP per prevenire la trasduzione del segnale.</p> <p>Schema terapeutico: Tutti i soggetti arruolati saranno randomizzati in rapporto 1:1 ad una strategia di somministrazione dei bloccanti del recettore P2Y12 (prasugrel o ticagrelor) oppure ad una strategia di somministrazione upstream (solo ticagrelor). A loro volta i pazienti del braccio della strategia a valle (downstream) che saranno sottoposti a PCI, saranno randomizzati, in rapporto 1:1, agli agenti antiaggreganti prasugrel oppure ticagrelor. - Anticoagulanti: Per tutti i pazienti sottoposti a PCI, sia l'uso di eparina non frazionata (più Anti GPIIb/IIIa basato su valutazione clinica) e di bivalirudina sarà permesso al momento della PCI; la scelta dell'anticoagulante al momento della PCI sarà basata sul giudizio clinico (open-label). UFH: Se UFH è l'anticoagulante selezionato al momento del PCI, deve essere somministrato un dosaggio iv intra-procedurale tale da mantenere un ACT di 200-250. bivalirudina: il soggetto dovrebbe ricevere una dose da carico di bivalirudina intraprocedurale di 0,75 mg / kg seguita da infusione di bivalirudina iv di 1,75 mg / kg / h che può essere continuata fino a 4 ore dopo la PCI. - Antiplateletici: Pazienti randomizzati a strategia upstream: sarà mantenuto un minimo di 90 mg due volte al giorno di ticagrelor e un minimo di 75 mg di aspirina, per almeno 12 mesi. L'inizio del farmaco antiaggregante, eventuali modifiche e la loro cessazione, sarà documentata nella eCRF. Se il soggetto sviluppa ipersensibilità o intolleranza al ticagrelor, il clopidogrel può essere utilizzato come sostituto, con dosaggio secondo corrente pratica clinica (dovrà essere documentato nella eCRF). Pazienti randomizzati a strategia downstream: se il soggetto ha un'indicazione a PCI, sarà ulteriormente randomizzato in rapporto 1: 1 a prasugrel o ticagrelor (la randomizzazione avverrà dopo la decisione del medico di eseguire la PCI ma prima che essa venga effettuata). Al momento della PCI, sono necessarie le seguenti dosi da carico (secondo il braccio di randomizzazione): Prasugrel 60 mg*, ticagrelor 180 mg. Tutti i soggetti del braccio downstream che si sottopongono a PCI saranno poi mantenuti ad un minimo di 75 mg di aspirina per almeno 12 mesi più un minimo di 10 mg di prasugrel* al giorno per almeno 12 mesi o un minimo di ticagrelor 90 mg bid, per almeno 12 mesi (secondo il braccio di randomizzazione). L'inizio del farmaco antiaggregante, eventuali modifiche e la loro cessazione, sarà documentata nella eCRF. Se il soggetto sviluppa ipersensibilità o intolleranza al ticagrelor, il clopidogrel può essere utilizzato come sostituto, con dosaggio secondo corrente pratica clinica (da documentare nella eCRF).</p> <p>Natura principio attivo: Chimica</p> <p>ATC: B01AC24</p> <p>Il farmaco è in commercio: Sì</p> <p>Indicazione: Il trattamento con Brilique deve essere iniziato con una singola dose da carico da 180 mg (due compresse da 90 mg) e proseguito successivamente con 90 mg due volte al giorno. I pazienti in trattamento con Brilique devono anche assumere ASA quotidianamente, a meno che non sia specificatamente controindicato. Dopo una dose iniziale di ASA, Brilique deve essere assunto con una dose di mantenimento di ASA compresa tra 75 e 150 mg (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda di seguire il trattamento fino a 12 mesi, a meno che l' interruzione della terapia con Brilique sia clinicamente indicata (vedere paragrafo 5.1). L' esperienza oltre i 12 mesi è limitata. Nei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta (SCA), la prematura interruzione di qualunque terapia antiplateletica, compresa quella con Brilique, potrebbe risultare in un aumentato rischio di morte per</p>

	<p>cause cardiovascolari o di infarto miocardico, dovuto alla malattia di base del paziente. Pertanto lâ' interruzione anticipata del trattamento deve essere evitata. Devono anche essere evitate interruzioni della continuità del trattamento. Il paziente che salta una dose di Brilique deve assumere solo una compressa da 90 mg (la dose successiva) allâ' orario stabilito.</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: BRILIQUE</p> <p>Codice AIC: 040546</p> <p>Confezione:</p> <p>Principio attivo: TICAGRELOR</p> <p>Note:</p> <p>Via di somministrazione: Uso orale</p> <p>Forma farmaceutica: compresse rivestite con film</p> <p>Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: altro</p> <p>Altro: ATTIVITA' ISTITUZIONALE</p>
<p>CONFRONTO: Caratteristiche farmaco</p>	<p>1. Categoria: Comparatore Tipo di comparatore: EPSPCLAR (EPARINA SODICA)</p> <p>L'eparina è un <u>anticoagulante</u> fisiologico. Si tratta chimicamente di una miscela di esteri polisolforici di un mucopolisaccaride. L'eparina agisce sia come antitromboplastina che come antitrombina. Favorisce inoltre la lisi di un trombo già costituito. Legata al suo cofattore plasmatico (anti-trombina III), l'eparina esercita attività <u>anticoagulante</u> principalmente per inibizione della trombina. Oltre a questa attività antitrombinica, il farmaco inibisce il fattore X attivato, riduce l'attivazione dei fattori IX, VII, X e XIII. Si oppone alla liberazione del fattore piastrinico 3 e deprime gli inibitori della fibrinolisi. L'ipocoagulabilità terapeutica dipende non soltanto dall'eparinemia ma altresì dal grado di ipercoagulabilità del malato: più questo è elevato, più va somministrata eparina per compensare l'eccesso di trombina endogena.</p> <p>Schema terapeutico: Tutti i soggetti arruolati saranno randomizzati in rapporto 1:1 ad una strategia di somministrazione dei bloccanti del recettore P2Y12 (prasugrel o ticagrelor) oppure ad una strategia di somministrazione upstream (solo ticagrelor). A loro volta i pazienti del braccio della strategia a valle (downstream) che saranno sottoposti a PCI, saranno randomizzati, in rapporto 1:1, agli agenti antiaggreganti prasugrel oppure ticagrelor. - Anticoagulanti: Per tutti i pazienti sottoposti a PCI, sia l'uso di eparina non frazionata (più Anti GPIIb/IIIa basato su valutazione clinica) e di bivalirudina sarà permesso al momento della PCI; la scelta dell'anticoagulante al momento della PCI sarà basata sul giudizio clinico (open-label). UFH: Se UFH è l'anticoagulante selezionato al momento del PCI, deve essere somministrato un dosaggio iv intra-procedurale tale da mantenere un ACT di 200-250. Bivalirudina: il soggetto dovrebbe ricevere una dose da carico di bivalirudina intraprocedurale di 0,75 mg / kg seguita da infusione di bivalirudina iv di 1,75 mg / kg / h che può essere continuata fino a 4 ore dopo la PCI. - Antiplateletici: Pazienti randomizzati a strategia upstream: sarà mantenuto un minimo di 90 mg due volte al giorno di ticagrelor e un minimo di 75 mg di aspirina, per almeno 12 mesi. L'inizio del farmaco antiaggregante, eventuali modifiche e la loro cessazione, sarà documentata nella eCRF. Se il soggetto sviluppa ipersensibilità o intolleranza al ticagrelor, il clopidogrel può essere utilizzato come sostituto, con dosaggio secondo corrente pratica clinica (dovrà essere documentato nella eCRF). Pazienti randomizzati a strategia downstream: se il soggetto ha un'indicazione a PCI, sarà ulteriormente randomizzato in rapporto 1: 1 a prasugrel o ticagrelor (la randomizzazione avverrà dopo la decisione del medico di eseguire la PCI ma prima che essa venga effettuata). Al momento della PCI, sono necessarie le seguenti dosi da carico (secondo il braccio di randomizzazione): Prasugrel 60 mg*, ticagrelor 180 mg. Tutti i soggetti del braccio downstream che si sottopongono a PCI saranno poi mantenuti ad un minimo di 75 mg di aspirina per almeno 12 mesi più un minimo di 10 mg di prasugrel* al giorno per almeno 12 mesi o un minimo di ticagrelor 90 mg bid, per almeno 12 mesi (secondo il braccio di randomizzazione). L'inizio del farmaco antiaggregante, eventuali modifiche e la loro cessazione, sarà documentata nella eCRF. Se il soggetto sviluppa ipersensibilità o intolleranza al ticagrelor, il clopidogrel può essere utilizzato come sostituto, con dosaggio secondo corrente pratica clinica (da documentare nella eCRF).</p> <p>Natura principio attivo: Chimica</p> <p>ATC: B01AB01</p>

Il farmaco è in commercio: Sì
Indicazione: Profilassi e terapia della malattia tromboembolica venosa e arteriosa.
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: EPSOCLAR
Codice AIC: 030705
Confezione:
Principio attivo: EPARINA SODICA
Note:
Via di somministrazione: Uso endovenoso
Forma farmaceutica: soluzione iniettabile
Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: altro
Altro: Attività istituzionale

1. Categoria: Comparatore

Tipo di comparatore: ANGIOX (bivalirudina)

Per il trattamento di pazienti adulti con sindrome coronarica acuta (angina instabile/infarto miocardio senza innalzamento del tratto ST (UA/NSTEMI)) nel caso di intervento di urgenza ed immediato. ANGIOX deve essere somministrato con aspirina e clopidogrel. ANGIOX è anche indicato come anticoagulante in pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI).

Angiox contiene bivalirudina, un inibitore diretto e specifico della trombina che si lega sia al sito catalitico sia all'esosito che lega gli anioni della trombina sia in fase liquida che legata al coagulo. La trombina svolge un ruolo centrale nel processo trombotico, in quanto agisce scindendo il fibrinogeno in monomeri di fibrina e attivando la conversione del Fattore XIII a Fattore XIIIa, permettendo che la fibrina sviluppi una rete con legami incrociati covalenti che stabilizza il trombo. La trombina inoltre attiva i Fattori V e VIII, promuovendo un'ulteriore generazione di trombina, ed attiva le piastrine, stimolando l'aggregazione ed il rilascio del contenuto dei granuli. La bivalirudina inibisce ognuno di questi effetti della trombina. Il legame della bivalirudina con la trombina, e quindi la sua attività, è reversibile poiché la trombina scinde lentamente il legame Arg₃-Pro₄ della bivalirudina, con conseguente ripresa della funzionalità del sito attivo della trombina. Quindi, la bivalirudina inizialmente funge da inibitore completo non-competitivo della trombina, ma si trasforma con il tempo in un inibitore competitivo, permettendo a molecole di trombina inizialmente inibite di interagire con altri substrati della coagulazione e, se necessario, di consentire la coagulazione.

Schema terapeutico: Tutti i soggetti arruolati saranno randomizzati in rapporto 1:1 ad una strategia di somministrazione dei bloccanti del recettore P2Y₁₂ (prasugrel o ticagrelor) oppure ad una strategia di somministrazione upstream (solo ticagrelor). A loro volta i pazienti del braccio della strategia a valle (downstream) che saranno sottoposti a PCI, saranno randomizzati, in rapporto 1:1, agli agenti antiaggreganti prasugrel oppure ticagrelor. - Anticoagulanti: Per tutti i pazienti sottoposti a PCI, sia l'uso di eparina non frazionata (più Anti GPIIb/IIIa basato su valutazione clinica) e di bivalirudina sarà permesso al momento della PCI; la scelta dell'anticoagulante al momento della PCI sarà basata sul giudizio clinico (open-label). UFH: Se UFH è l'anticoagulante selezionato al momento del PCI, deve essere somministrato un dosaggio iv intra-procedurale tale da mantenere un ACT di 200-250. bivalirudina: il soggetto dovrebbe ricevere una dose da carico di bivalirudina intraprocedurale di 0,75 mg / kg seguita da infusione di bivalirudina iv di 1,75 mg / kg / h che può essere continuata fino a 4 ore dopo la PCI. - Antiplateletici: Pazienti randomizzati a strategia upstream: sarà mantenuto un minimo di 90 mg due volte al giorno di ticagrelor e un minimo di 75 mg di aspirina, per almeno 12 mesi. L'inizio del farmaco antiaggregante, eventuali modifiche e la loro cessazione, sarà documentata nella eCRF. Se il soggetto sviluppa ipersensibilità o intolleranza al ticagrelor, il clopidogrel può essere utilizzato come sostituto, con dosaggio secondo corrente pratica clinica (dovrà essere documentato nella eCRF). Pazienti randomizzati a strategia downstream: se il soggetto ha un'indicazione a PCI, sarà ulteriormente randomizzato in rapporto 1: 1 a prasugrel o ticagrelor (la randomizzazione avverrà dopo la decisione del medico di eseguire la PCI ma prima che essa venga effettuata). Al momento della PCI, sono necessarie le seguenti dosi da carico (secondo il braccio di randomizzazione): Prasugrel 60 mg*, ticagrelor 180 mg. Tutti i soggetti del braccio downstream che si sottopongono a PCI saranno poi mantenuti ad un minimo di 75 mg di aspirina per almeno 12 mesi

più un minimo di 10 mg di prasugrel* al giorno per almeno 12 mesi o un minimo di ticagrelor 90 mg bid, per almeno 12 mesi (secondo il braccio di randomizzazione). L'inizio del farmaco antiaggregante, eventuali modifiche e la loro cessazione, sarà documentata nella eCRF. Se il soggetto sviluppa ipersensibilità o intolleranza al ticagrelor, il clopidogrel può essere utilizzato come sostituto, con dosaggio secondo corrente pratica clinica (da documentare nella eCRF).

Natura principio attivo: Chimica

ATC: B01AE06

Il farmaco è in commercio: Sì

Indicazione: Per il trattamento di pazienti adulti con sindrome coronarica acuta (angina instabile/infarto miocardico senza innalzamento del tratto ST (UA/NSTEMI)) nel caso di intervento di urgenza ed immediato. ANGIOX deve essere somministrato con aspirina e clopidogrel. ANGIOX è anche indicato come anticoagulante in pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI).

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: ANGIOX

Codice AIC: 036603

Confezione:

Principio attivo: BIVALIRUDINA

Note:

Via di somministrazione: Uso endovenoso

Forma farmaceutica: soluzione concentrata per infusione

Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: altro

Altro: attività istituzionale

1. Categoria: Comparatore

Tipo di comparatore: Attivo EFIENT (prasugrel)

Effient, somministrato in associazione con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti adulti con sindrome coronarica acuta (ACS) (cioè angina instabile, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST [UA/NSTEMI] o infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST [STEMI]) sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) primario o ritardato.

Prasugrel è un inibitore dell'attivazione e aggregazione piastrinica che agisce tramite il legame irreversibile del suo metabolita attivo ai recettori piastrinici ADP della classe P2Y12. Poiché le piastrine intervengono in fase iniziale e/o evolutiva delle complicanze trombotiche della malattia aterosclerotica, l'inibizione della funzione piastrinica può comportare una riduzione della frequenza di eventi cardiovascolari come la morte, l'infarto del miocardio, o l'ictus.

Dopo una dose di carico di prasugrel di 60 mg, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP si verifica a 15 minuti con 5 µM di ADP ed a 30 minuti con 20 µM di ADP. L'inibizione massima dell'aggregazione piastrinica indotta da ADP ottenuta con prasugrel è dell'83% con 5 µM di ADP e del 79% con 20 µM di ADP, in entrambi i casi con l'89% di soggetti sani e pazienti con aterosclerosi stabile che hanno raggiunto almeno il 50% di inibizione dell'aggregazione piastrinica entro 1 ora. L'inibizione dell'aggregazione piastrinica ottenuta con Prasugrel mostra una ridotta variabilità inter- (9%) e intra-individuale (12%) sia con 5 µM che con 20 µM di ADP. L'inibizione media dell'aggregazione piastrinica all'equilibrio è stata del 74% e del 69%, con 5 µM di ADP 20 µM di ADP rispettivamente, ed è stata raggiunta dopo un periodo da 3 a 5 giorni di somministrazione di una dose di mantenimento di 10 mg di prasugrel preceduta da una dose di carico di 60 mg. Oltre il 98% dei soggetti ha avuto una inibizione dell'aggregazione piastrinica ≥ 20% durante il dosaggio di mantenimento.

Schema terapeutico: Tutti i soggetti arruolati saranno randomizzati in rapporto 1:1 ad una strategia di somministrazione dei bloccanti del recettore P2Y12 (prasugrel o ticagrelor) oppure ad una strategia di somministrazione upstream (solo ticagrelor). A loro volta i pazienti del braccio della strategia a valle (downstream) che saranno sottoposti a PCI, saranno randomizzati, in rapporto 1:1, agli agenti antiaggreganti prasugrel oppure ticagrelor. - Anticoagulanti: Per tutti i pazienti sottoposti a PCI, sia l'uso di eparina non frazionata (più Anti GPIIb/IIIa basato su valutazione clinica) e di bivalirudina

	<p>sarà permesso al momento della PCI; la scelta dell'anticoagulante al momento della PCI sarà basata sul giudizio clinico (open-label). UFH: Se UFH è l'anticoagulante selezionato al momento del PCI, deve essere somministrato un dosaggio iv intra-procedurale tale da mantenere un ACT di 200-250. bivalirudina: il soggetto dovrebbe ricevere una dose da carico di bivalirudina intraprocedurale di 0,75 mg / kg seguita da infusione di bivalirudina iv di 1,75 mg / kg / h che può essere continuata fino a 4 ore dopo la PCI. - Antiplateletici: Pazienti randomizzati a strategia upstream: sarà mantenuto un minimo di 90 mg due volte al giorno di ticagrelor e un minimo di 75 mg di aspirina, per almeno 12 mesi. L'inizio del farmaco antiaggregante, eventuali modifiche e la loro cessazione, sarà documentata nella eCRF. Se il soggetto sviluppa ipersensibilità o intolleranza al ticagrelor, il clopidogrel può essere utilizzato come sostituto, con dosaggio secondo corrente pratica clinica (dovrà essere documentato nella eCRF). Pazienti randomizzati a strategia downstream: se il soggetto ha un'indicazione a PCI, sarà ulteriormente randomizzato in rapporto 1: 1 a prasugrel o ticagrelor (la randomizzazione avverrà dopo la decisione del medico di eseguire la PCI ma prima che essa venga effettuata). Al momento della PCI, sono necessarie le seguenti dosi da carico (secondo il braccio di randomizzazione): Prasugrel 60 mg*, ticagrelor 180 mg. Tutti i soggetti del braccio downstream che si sottopongono a PCI saranno poi mantenuti ad un minimo di 75 mg di aspirina per almeno 12 mesi più un minimo di 10 mg di prasugrel* al giorno per almeno 12 mesi o un minimo di ticagrelor 90 mg bid, per almeno 12 mesi (secondo il braccio di randomizzazione). L'inizio del farmaco antiaggregante, eventuali modifiche e la loro cessazione, sarà documentata nella eCRF. Se il soggetto sviluppa ipersensibilità o intolleranza al ticagrelor, il clopidogrel può essere utilizzato come sostituto, con dosaggio secondo corrente pratica clinica (da documentare nella eCRF).</p> <p>Natura principio attivo: Chimica</p> <p>ATC: B01AC22</p> <p>Il farmaco è in commercio: Si'</p> <p>Indicazione: Efient, somministrato in associazione con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in pazienti adulti con sindrome coronarica acuta (ACS) (cioè angina instabile, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST [UA/NSTEMI] o infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST [STEMI]) sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) primario o ritardato.</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: EFIENT</p> <p>Codice AIC: 039055</p> <p>Confezione:</p> <p>Principio attivo: PRASUGREL CLORIDRATO</p> <p>Note:</p> <p>Via di somministrazione: Uso orale</p> <p>Forma farmaceutica: compresse</p> <p>Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: altro</p> <p>Altro: attività istituzionale</p>
OUTCOME:	<p>Incidenza a 30 giorni di NACE (eventi avversi cardiaci netti) definiti come un composito di: morte per cause vascolari (morte per cause cardiovascolari o cerebrovascolari e ogni morte senza un'altra causa nota), IM non fatale, ictus non fatale, sanguinamento BARC tipo 3, 4 e 5. Misura singola e combinata di morte per cause vascolari, infarto miocardico, ictus, TIA, grave ischemia recidivante, ischemia ricorrente, o altri eventi trombotici arteriosi. Qualsiasi trombosi dello stent in base ai criteri di ARC, Rivascolarizzazione della lesione target (TLR), NACE (eventi avversi cardiaci netti) che si sono verificati nel periodo tra il ricovero e la rivascolarizzazione coronarica definita come un composito di: morte per cause vascolari (morte per cause cardiovascolari o cerebrovascolari cause e ogni morte senza un'altra causa nota), non fatale, o non ictus fatale, sanguinamento BARC tipo 2, 3, 4 e 5. Compliance alla terapia antiaggregante, Sanguinamento BARC tipo 2, 3, 4 e 5,</p>
TIME STOP DELLE EVIDENZE DISPONIBILI:	
Altre informazioni:	
Numero ed età dei soggetti previsti per centro:	43 soggetti
	NON PREVISTO

Contributo lordo previsto dal promotore (per soggetto completato, ove applicabile):	
Durata dello studio:	30 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:	08/03/2017
Eventuali elementi critici riscontrati o altre osservazioni (testo libero):	

ELEMENTI DA VALUTARE	
La sperimentazione è parte di un Piano di Indagine Pediatrica (PIP)?	No
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)	Sì
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.	Sì
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.	Sì

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.	Sì
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).	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.	Sì
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.	Sì
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.	Sì
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.	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
	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.	
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
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	Sì
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	NA
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	Sì
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	Sì
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)	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)	Sì
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