
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: 050/996247-2757-7141
E-mail: staffamm.ce@ao-pisa.toscana.it

Prot n 51594

Pisa, il 25/09/2017

Al promotore PREXTON THERAPEUTICS B.V.

Alla CRO COVANCE

Allo sperimentatore Principale locale Bonuccelli Ubaldo

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 IIa, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, a gruppi paralleli per verificare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento orale con PXT002331 (foliglurax) della durata di 28 giorni nella riduzione delle complicazioni motorie dovute alla terapia con levodopa nei pazienti affetti da malattia di Parkinson che manifestano deterioramento da fine dose e discinesia indotta da levodopa (AMBED)""

Codice Protocollo: PXT-CL17-001

Eudract (se applicabile): 2017-000135-14

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

Si ricorda che l'avvio della 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 IIa, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, a gruppi paralleli per verificare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento orale con PXT002331 (foliglurax) della durata di 28 giorni nella riduzione delle complicazioni motorie dovute alla terapia con levodopa nei pazienti affetti da malattia di Parkinson che manifestano deterioramento da fine dose e discinesia indotta da levodopa (AMBED)""

Codice Protocollo: PXT-CL17-001

Eudract (se applicabile): 2017-000135-14

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

DOCUMENTAZIONE GENERALE

- **Protocollo di studio - Protocollo di studio** (versione 1.1 del 13/02/2017)
- **Sintesi del protocollo in lingua italiana - Sintesi del protocollo in lingua italiana** (versione 1.0 del 14/02/2017)
- **Delega del Promotore al Richiedente** (del 23/02/2017)
- **Modulo di domanda (CTA form Appendice 5 al DM 21/12/2007)** (del 20/07/2017)
- **Appendice 9** (del 20/07/2017)
- **Questionario UDysRS**
- **Questionario UPDRS** (versione 1)
- **Questionario HDAS**
- **Questionario PGI-C** (versione 1.0)
- **Diario a casa sulla malattia di Parkinson**
- **DIARIO DI FORMAZIONE SULLA MALATTIA DI PARKINSON - SPERIMENTATORE**
- **Diario Hauser per il paziente**
- **Fotografia borsa termica**
- **Diario del paziente per il farmaco dello studio** (versione 1.0 del 20/02/2017)
- **Questionario MMSE** (versione 1.0 del 26/03/2013)
- **Elenco dei Centri partecipanti (se multicentrico)** (versione 2.0 del 17/07/2017)
- **Dichiarazione etica del coordinatore** (del 21/02/2017)
- **Scala C-SSRS_Baseline-Screening** (versione 1)
- **Scala C-SSRS_Since Last Visit** (versione 1)
- **Scala SAPS-PD** (versione 1)
- **Scala CGI-C** (versione 1)
- **Investigator's Brochure (IB)**
- **Copia della polizza assicurativa (redatta a norma del DM 14 luglio 2009)**
- **Copia del certificato assicurativo (redatto a norma del DM 14 luglio 2009)**
- **Copia del certificato assicurativo (redatto a norma del DM 14 luglio 2009)**
- **Richiesta numero Eudract**
- **Autorizzazione AIFA** (del 30/05/2017)
- **Parere Unico del Centro Coordinatore (se applicabile) - Parere sull'emendamento** (del 22/03/2017)
- **Parere sull'emendamento OsSC** (del 19/07/2017)
- **Parere sull'emendamento** (del 19/07/2017)
- **Lettera di risposta in fase di pre-validazione datata 30/08/2017**

DOCUMENTAZIONE CENTRO-SPECIFICA

- **Lettera di intenti del promotore per il CE** (del 20/07/2017)
- **Lettera di accettazione dello sperimentatore locale** (del 30/08/2017)
- **Curriculum vitae in formato UE aggiornato dello sperimentatore locale** (del 23/02/2017)
- **Dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi (Appendice 15 al DM 21/12/2007)** (del 23/02/2017)
- **Bozza di convenzione economica tra il promotore e il centro clinico dove si svolgerà lo studio** (del 30/08/2017)
- **pagamento oneri fissi** (del 19/07/2017)
- **Foglio informativo e consenso** (versione 2.0 del 28/06/2017)
- **Materiale per i soggetti - Patient card** (versione 1.0 del 15/02/2017)
- **Lettera al medico di medicina generale/pediatra di libera scelta** (versione 1.0 del 15/02/2017)
- **Foglio informativo per chi presta assistenza al paziente** (versione 1.0 del 15/02/2017)
- **Informazioni sul personale e sulle strutture per l'esecuzione dello studio** (del 23/02/2017)
- **Pagina del protocollo firmata dallo sperimentatore** (del 19/01/2017)

Data di arrivo della documentazione completa: 01/09/2017

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 l'esclusione h) deve essere completata con "non previste dal protocollo".

2) Nel testo informativo per il paziente: - il documento deve essere preceduto da una pagina (parte integrante dell'informativa) in cui sia riportata in grassetto la seguente frase: "Gentile Sig.ra/Sig.re, le informazioni contenute nella scheda seguente intendono essere esaurienti e sono quindi DETTAGLIATE e COMPLESSE. Le chiediamo di accettare la partecipazione allo studio SOLO dopo avere letto con attenzione la scheda ed avere avuto un colloquio ESAURIENTE con il medico sperimentatore che le dovrà dedicare il TEMPO NECESSARIO per una comprensione di ciò che le viene proposto"; - a pag. 7 il termine lesioni deve essere sostituito con danni; - in merito al coinvolgimento del medico di medicina generale riportare la seguente frase "Le viene consegnata una lettera destinata al Suo medico curante. La lettera contiene tutte le informazioni relative alla Sua partecipazione allo studio, in particolare

l'indicazione degli effetti delle terapie che riceverà durante la sperimentazione, dei farmaci che non deve assumere e dei trattamenti medici ai quali non deve sottoporsi, in quanto incompatibili o sconsigliati. La invitiamo, nel Suo interesse e a tutela della Sua salute, a: 1) consegnare la lettera al Suo medico curante; 2) informare i medici che La seguono nella sperimentazione di ogni farmaco o prodotto omeopatico o fitoterapico che intendesse assumere e di ogni trattamento medico al quale intendesse sottoporsi. Qualora Lei omettesse di fornire tali indispensabili informazioni, né il Suo medico curante, né i medici che La seguono nella sperimentazione potranno essere considerati responsabili per i danni derivanti dalla incompatibilità tra la sperimentazione e ogni diverso trattamento medico. La avvertiamo inoltre che tali danni potrebbero non essere coperti dall'assicurazione stipulata al momento della Sua partecipazione allo studio"; - a pag. 11, deve essere chiarita la frase seguente: "I Suoi campioni potranno essere forniti a terzi per la conduzione di analisi, per finalità di ricerca e archiviazione per lo sponsor di questo studio o per conto dello sponsor e di suoi collaboratori terzi".

3) Nel testo informativo per il caregiver deve essere riportato il titolo dello studio.

4) Nel modulo di consenso: - in merito al coinvolgimento del medico di medicina generale, riportare la seguente frase: "Sono consapevole della necessità, diretta a garantire la migliore tutela della mia salute, di informare il mio medico curante della sperimentazione alla quale accetto di partecipare, consegnandogli la lettera a lui indirizzata; nel caso decida di non informarlo o ometta di farlo, né il mio medico curante né i medici che mi seguono nella sperimentazione saranno considerati responsabili per i danni che possano derivare dall'incompatibilità tra la sperimentazione e qualunque altro diverso trattamento medico o farmaco o prodotto omeopatico o fitoterapico io abbia assunto. Inoltre sono consapevole che tali danni potrebbero non essere coperti dall'assicurazione stipulata al momento della mia decisione di partecipare allo studio"; - 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".

5) Nella lettera al medico di medicina generale: - devono essere riportate le dosi del trattamento sperimentale. - devono essere riportati gli eventi avversi derivanti dal trattamento in studio; - deve essere riportato lo schema delle visite a cui è fatto riferimento a pag. 1 ("Trova allegato un programma delle visite a scopo informativo").

Numero registro pareri del Comitato Etico: 1499

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 CARACCIOLO, *Clinico Ematologo*

Dr.ssa Luana DAL CANTO, *Farmacista SSR*

Prof. Romano DANESI, *Farmacologo*

Ing. Vincenzo FERRARI, *Ingegnere Clinico*

Prof. Angiolo GADDUCCI, *Clinico Ostertrico-ginecologico*

Dr. Renato GALLI, *Clinico Neurologo*

Prof.ssa Francesca GIARDINA, *Esperto In Materia Giuridica*

Dr. Tommaso GRECO, *Esperto in bioetica*

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

Dr. Vincenzo PANICHI, *Clinico Nefrologo*

Dr. Luca PULIZIA, *Rappresentante Area Infermieristica*

Dr. Umberto QUIRICONI, *MMG Territoriale*

Dr. Marcello ROSSI, *Clinico Pneumologo*

Prof. Ferruccio SANTINI, *Clinico Endocrinologo*

Dr. Filippo Maria SANTORELLI, *Clinico Neurologo - Esperto In Genetica*

Dr. Luigi SPAZIANTE, *Farmacista SSR - esperto in dispositivi medici*

Dr. Maurizio ULACCO, *Rappresentante Del Volontariato O Associaz Di Tutela Dei Pazienti*

Sussistenza numero legale (n. 18 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 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 25/09/2017
