

Comitato Etico Regionale per la Sperimentazione Clinica della Regione Toscana

Sezione: AREA VASTA NORD OVEST

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

Telefono: 050/996247 - 050/992757

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

Prot n 42944

Pisa, il 02/08/2017

Al promotore ASTRAZENECA AB

Alla CRO PAREXEL INTERNATIONAL SRL

Allo sperimentatore Principale locale Vasile Enrico

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

""A phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients with gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer whose Disease Has Not Progressed on First Line Platinum Based Chemotherapy""

Codice Protocollo: D081FC00001

Eudract (se applicabile): 2014-001589-85

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 **06/07/2017**.

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**

""A phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients with gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer whose Disease Has Not Progressed on First Line Platinum Based Chemotherapy""

Codice Protocollo: D081FC00001

Eudract (se applicabile): 2014-001589-85

Avendo valutato la seguente documentazione nella seduta del 06/07/2017

DOCUMENTAZIONE GENERALE

- **Protocollo di studio - Protocollo di studio** (versione 2 del 28/02/2015)

- **Sintesi del protocollo in lingua italiana -** (versione 2 del 28/02/2015)
- **Delega del Promotore al Richiedente** (versione - del 11/11/2014)
- **EORTC QLQ – PAN26** (versione - del 12/10/2015)
- **PAN 26 QUESTIONARIO**
- **Investigator's Brochure (IB)** (versione 13)
- **- Questionario QLQ-C30** (versione 3.0)
- **Questionario EQ-5D-5L** (versione 2.0)
- **Appendice 9**
- **Modulo di domanda (CTA form Appendice 5 al DM 21/12/2007)**
- **Copia della polizza e del certificato assicurativo (redatto a norma del DM 14 luglio 2009)** (versione 2 del 14/02/2017)
- **Libretto di studio**
- **Lettera per i colleghi**

DOCUMENTAZIONE CENTRO-SPECIFICA

- **Lettera di accettazione dello sperimentatore locale** (versione del 10/05/2017)
- **Dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi (Appendice 15 al DM 21/12/2007)** (versione del 09/02/2017)
- **Curriculum vitae in formato UE aggiornato dello sperimentatore locale** (versione del 09/02/2017)
- **Lettera di intenti del promotore per il CE** (versione del 28/03/2017)
- **Bozza di convenzione economica tra il promotore e il centro clinico dove si svolgerà lo studio** (versione 0.1 del 20/03/2017)
- **Lettera al medico di medicina generale/pediatra di libera scelta** (versione 1.0 del 04/11/2014)
- **Modulo informativo per il paziente/genitore/tutore legale - per lo screening completo di modulo di consenso informato e modulo di consenso al trattamento dei dati personali** (versione 1.0 del 20/10/2014)
- **Addendum a ICF per interruzione studio** (versione 1.0 del 20/10/2014)
- **Modulo informativo per il paziente/genitore/tutore legale - per la partner in gravidanza completo di modulo di consenso informato e modulo di consenso al trattamento dei dati personali** (versione 1.0 del 20/10/2014)
- **Materiale per i soggetti - Tessera di partecipazione** (versione - del 23/04/2014)
- **- Pagina del protocollo firmata dal PI** (versione 2 del 09/02/2017)

Data di arrivo della documentazione completa: 16/06/2017

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) Deve essere predisposto un addendum alla lettera di intenti dello sperimentatore locale in cui sia fatto riferimento alle eventuali procedure extraroutine. Inoltre deve essere acquisita l'adesione delle UU.OO. ausiliarie coinvolte. 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"; - di seguito alla prima pagina, devono essere predisposte due-tre pagine con il riassunto dello studio e gli opportuni rimandi alle parti specifiche del testo informativo esteso per i necessari approfondimenti. Deve inoltre essere specificato che il riassunto delle parti salienti dello studio non sostituisce ma facilita la comprensione del testo informativo integrale che mantiene la piena validità. Il riassunto dovrà essere formulato in termini sintetici e chiari, comprensibili a persona di media informazione, non fornita di conoscenze mediche e dovrà contenere: a) Il richiamo alla patologia dalla quale il paziente è affetto (se non si tratta di sperimentazione su soggetti sani) b) L'informazione sulla patologia alla quale la sperimentazione è dedicata c) Le possibilità di progresso nella terapia che la sperimentazione offre d) L'esistenza o meno di possibili benefici immediati per il paziente che si sottopone alla sperimentazione e) L'esistenza e il grado di rischi prevedibili per il paziente ed eventualmente per le persone che costituiscono il suo nucleo familiare o a lui vicine f) L'informazione su trattamenti incompatibili con la sperimentazione, che il paziente è invitato ad evitare g) L'informazione su trattamenti indispensabili o su condotte da tenere nel corso della sperimentazione (frequente il problema della contraccezione) h) L'informazione relativa alla necessità di informare della sperimentazione il medico di fiducia i) In caso di patologie che possano condurre a condizioni di incapacità di intendere e di volere, la richiesta di una nomina ora per allora di un amministratore di sostegno l) L'informazione relativa alla destinazione e all'uso immediato e futuro dei materiali biologici che siano eventualmente prelevati al paziente nel corso della sperimentazione m) L'informazione relativa ai compensi e alla copertura assicurativa n) L'informazione relativa ai diritti irrinunciabili del paziente e, in particolare: diritto alla sospensione e/o alla interruzione della sperimentazione, diritto a un'accurata informazione in corso di sperimentazione, diritto a richiedere in ogni momento al medico sperimentatore chiarimenti sull'andamento della sperimentazione. Per ciascuna delle informazioni contenute nell'abstract sarà effettuato uno specifico rinvio alla corrispondente parte del testo informativo dettagliato; - deve essere specificato che olaparib è in commercio per una indicazione diversa da quella per cui è oggetto di sperimentazione; - in merito al coinvolgimento del medico di medicina generale deve essere riportata 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"; - devono essere riportati i massimali e le esclusioni di polizza; - deve essere riportato quanto previsto dalla scheda tecnica del farmaco in studio: "Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Durante il trattamento con Lynparza, sono stati segnalati casi di astenia, affaticamento e capogiri, e le pazienti che manifestano questi sintomi devono prestare cautela quando guidano veicoli o utilizzano macchinari"; - deve essere riportato il laboratorio e il responsabile della conservazione dei campioni destinati alle indagini sui biomarcatori; - a pag. 18, nel paragrafo dal titolo "QUALI DIRITTI HO SUI RISULTATI DELLA RICERCA SUI BIOMARCATORI?", deve essere eliminata o riscritta, rendendola comprensibile la frase seguente: "Tuttavia, sottoscrivendo il presente modulo e acconsentendo a partecipare, Lei non rinuncia ad alcuno dei diritti che altrimenti Le spetterebbero in quanto partecipante a uno studio di ricerca". 3) Nel modulo di consenso per il paziente e per lo screening: - in merito al coinvolgimento del medico di medicina generale, deve essere riportata 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"; - a pag. 20, 30 e 31, deve essere eliminato il riferimento al rappresentante legale in quanto non pertinente; - a pag. 20, 30 e 31, devono essere riportati i requisiti del 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"). 4) Nel modulo di consenso per interruzione dello studio deve essere inserito lo spazio per la firma del medico e i requisiti del 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: - deve essere riportato il titolo dello studio; - a pag. 1, nella frase seguente, deve essere corretta la data di fine arruolamento: "Si tratta di uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo che prevede l'arruolamento di circa 145 pazienti che verranno arruolati fino a Novembre 2015 circa"; - devono essere riportati i trattamenti consentiti e proibiti; - devono

essere riportati gli eventi avversi derivanti dal trattamento in studio. 6) Deve essere fornito il manuale di laboratorio. 7) In merito alle “ricerche future”, il CEAVNO dispone che i materiali biologici possano essere custoditi ai fini di futura utilizzazione, purché ad esclusivi scopi di ricerca scientifica, a condizione che: - il paziente abbia prestato consenso informato (revocabile fintanto che il campione non sia reso completamente anonimo) alla custodia e all’utilizzo anche successivo dei materiali biologici; - la custodia avvenga senza pregiudizio della libera utilizzazione dei materiali biologici a scopi di ricerca scientifica. E’ richiesto un riscontro in merito a questo aspetto.

Numero registro pareri del Comitato Etico: 1477

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

Dr.Ssa Editta BALDINI, *Clinico Oncologo - Altresì Vicepresidente;*

Dr.ssa Elena BRUNORI, *Clinico Pediatra*

Dr.ssa Luana DAL CANTO, *Farmacista SSR*

Prof. Romano DANESI, *Farmacologo*

Prof. Angiolo GADDUCCI, *Clinico Ostertrico-ginecologico*

Dr. Antonello GIANNONI, *Clinico Anestesista - Esperto In Nutrizione Clinica*

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

Dr. Tommaso GRECO, *Esperto in bioetica*

Dr. Vincenzo PANICHI, *Clinico Nefrologo*

Dr. Umberto QUIRICONI, *MMG Territoriale*

Dr. Marcello ROSSI, *Clinico Pneumologo*

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

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

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

Elenco componenti del CE presenti non votanti:

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

Sussistenza numero legale (n. 14 su 22)

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

Si ricorda che è obbligo notificare al Comitato Etico:

- data di arruolamento del primo paziente;
- stato di avanzamento dello studio, con cadenza semestrale e/o annuale, corredato da una relazione scritta;
- eventuali sospette reazioni avverse gravi ed inattese (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR) ed i rapporti periodici di sicurezza (Drug Safety Update Report, DSUR);
- fine del periodo di arruolamento;
- data di conclusione dello studio a livello locale ed a livello globale;
- risultati dello studio, entro un anno dalla conclusione della stessa.

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

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

Il Presidente

Pisa, il 02/08/2017