Data e numero di protocollo (assegnato dagli uffici AOUM):	10/04/2017 10818
Inserito in osservatorio AIFA (OSsC):	
Data di avvio procedura di validazione:	10/04/2017
Numero dello studio nell'Ordine del Giorno:	10818

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIO	ONE CLINICA (interventistica)
TITOLO:	Aumento dell'azione autofagica mediata dall'Ulipristal acetato come nuovo meccanismo target nel trattamento dei fibromi uterini.
Codice, versione e data del protocollo del promotore:	ULIP 2017, versione 23022017, data 23/02/2017
Numero EudraCT:	NA
Indicazione del promotore (specificare anche se profit o no-profit):	UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SIENA (No Profit)
Centro COORDINATORE (solo per studi multicentrici):	Azienda Ospedaliera Universitaria Senese
Denominazione del CE Coordinatore e data di rilascio del parere (se applicabile):	Comitato Etico Regione Toscana Area Vasta Sud Est -

IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMEN	TTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente)
(Qualifica) Cognome e Nome:	Luisi Stefano
Sede di svolgimento dello studio:	Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Ostetricia e Ginecologia

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.

I leiomiomi uterini (anche chiamati miomi o fibromi) sono itumori benigni più comuni nelle donne in età fertile. Originano dal muscolo liscio dell'utero (miometrio) e sono caratterizzati da una eccessiva proliferazione delle cellule muscolari e dei fibroblasti con eccessiva deposizione di matrice extracellulare (ECM). Le donne affette generalmente sono asintomatiche, solo nel 25Yo dei casi presentano sintomi quali il

sanguinamento uterino abbondante, dolore o pressione addominale, infertilità e aborti ricorrenti. Le opzioni terapeutiche dei fibromi dipendono dalla sintomatologia della paziente e dal desiderio riproduttivo e includono

la condotta di attesa, il trattamento medico (ormonale e non-ormonale) e il trattamento chirurgico (miomectomia o isterectomia) (1-6). L'aumento significativo dell'espressione dei recettori del progesterone nei leiomiomi, rispetto al

miometrio sano (4), suggerisce che il progesterone, al pari degli estrogeni, giochi un ruolo importante nella patogenesi dei leiomiorri così come nelle neoplasie mammarie e ovariche. Questa teoria è supportata da studi

in vivo e in vitro che mostrano come il progesterone sia in grado di sostenere la crescita dei leiomiomi uterini mediante due principali meccanismi: sia stimolando le cellule miomatose a rilasciare fattori di crescita

paracrini che agiscono sulle cellule immature adiacenti, che a loro volta attivano un pathway mitogenico, sia stimolando la deposizione di matrice extracellulare (ECM) (I).

La macroautofagia, comunemente detta autofagia, è un processo fisiologico di auto-riciclaggio controllato nel quale gli organelli citoplasmatici e le macromolecole vengono sequestrati nella doppia membrana degli autofagosomi e successivamente degradati in seguito alla fusione liposomiale. Questo processo catabolico di riciclaggio dei componenti cellulari, non piir necessari ai fini funzionali, contribuisce a

mantenere l'omeostasi cellulare e agisce come meccanismo di sopravvivenza in condizioni di stress. Comunque, un'attivazione massiva dei meccanismi di autofagocitosi ostacola tuttavia il recupero dei componenti cellulari e culmina nella morte cellulare autofagica (o di tipo II); per questo rrotivo i processi di autofagocitosi sono stati studiati approfonditamente nell'ambito delle terapie antitumorali.

A differenza del ruolo ormai chiaro dell'apoptosi nella soppressione tumorale, la relazione tra autofagia e cancro appare ricca di sfaccettature e intricata principalmente per due aspetti. Primo, il processo autofagico può

concludersi sia con la sopravvivenza, sia con la mone cellulare; secondo, la down-regolazione o

l'attivazione parziale del processo autofagico può addiritura apportare beneficio alla cellula tumorale in base alle

caratteristiclre del tumore stesso e al suo stadio. La down-regolazione del processo autofagico può essere utile in condizioni metaboliche favorevoli, quando è richiesto un aumento della sintesi proteica per sostenere la

crescita cellulare, d'altra parte nelle neoplasie consolidate una moderata attivazione autofagica permette alle cellule tumorali di superare condizioni metaboliche sfavorevoli (ipossia o apporto limitato di nutrienti), come

succede nei tumori poco vascolarizzati. Nonostante i numerosi e controversi punti di vista riguardo il ruolo dell'autofagia nei tumori, il pensiero più comune in letteratura, ad oggi, riguarda il controllo negativo della

tumori genesi (8-10); infatti le mòtecole che inducono autofagia sono codificate da geni considerati oncosoppressori. Dal punto di vista clinico, queste premesse costituiscono il razionale per l'utilizzo dei rnodulatori

selettivi del recettore del progesterone (SPRMs) come l'Ulipristal acetato nel trattamento medico dei leiomiorni e ne spiegano l'efficacia nel ridurre il volume e il numero dei leiomiomi, nel ridune il sanguinamento

mestruale e nel migliorare la qualità di vita delle donne affette da leiomiomi sintomatici (1, 6). Alcuni studi in vitro hanno dimostrato che, alterando il pathway di segnalazione del recettore del progesterone, gli SPRMs inibiscono la proliferazione cellulare e stimolano l'apoptosi nelle cellule miomatose senza influire sulle cellule del miornetrio sano. Altri studi hanno dimostrato inoltre che gli SPRMs aumentano

l'attività della fosfatasi alcalina, aumentando il clivaggio della caspasi-3 e la down-regolazione di Bcl-2 nelle cellule dei leiomiomi. Nello specifico, l'Ulipristal acetato inibisce la crescita dei leiomiomi riducendo

l'espressione del VEGF e del IGF-t, per di più, nelle cellule in coltura induce l'espressione delle metallo proteinasi (MMPr, enzimi proteolitici coinvolti nel rimodellamento tissutale, riducendo contestualmente l'espressione dell'inibitore tissutale delle metalloproteinasi (TIMPs),inolre ha anche un ruolo antifibrotico (1). Inoltre, Ulipristal acetato è in grado di bloccare l' aumento della fibronectina indotta dall'activina A (7).

DISEGNO DELLO STUDIO: In base alle suddette premesse, la nostra ricerca si svilupperà secondo due principali approcci:

- l) per gli esperimenti lr vlvo, saranno acquisiti numerosi campioni di leiomioma e tessuto miometriale normale adiacente ad esso in donne non sottoposte preventivamente a terapie ormonali al fine di misurarle:
- 2) per gliesperimenti in vitro. verranno preparate colture primarie di cellule leiomiomatose e miorretriali (13) e successivamente sottoposte a trattamento con Ulipristal acetato in quantità comparabili a quelle normalmente somministrate alle pazienti per valutarazione

OBIETTIVO:

Lo scopo di questo progetto è studiare il pathway autofagico che, insieme a quello della proliferazione cellulare, dell'apoptosi e della fibrogenesi, gioca un ruolo chiave nella patogenesi

dei leiomiomi. Al momento non si conosce nulla sul controllo che la cellula miomatosa esercita sul processo autofagico (attivazione o inibizione).

Quindi lo studio andrà a valutare:

- a) il livello di autofagia misurato tramite i markers e l'espressione dei dell'autofagocitosi (ATGs) (tramite Westem blot e real time-PCR), quali Beclin- |, ATGT (11,12);
- b) l'espressione dei livelli dei recettori del progesterone A e B (tramite Western blot, real livelli di genì ULK-I, A'IGs, time-PCR e imrrunoistochimica).
- c) la proliferazione cellulare (tramite dosaggio biochimico e conta cellulare) e l'apoptosi (tramite procedure

morlologiche e biochimichey 19;:

d) il processo autofagico, un evento non ancora indagato nei leiomiomi e verosimilmente aumentato dopo trattamento con Ulipristal acetato; l'autofagia sarà valutata tramite processi biochimici e genetici come descritto

nel punto I ' (9, 1 1, 12, 14, 15).

POPOLAZIONE:	• Pazient
E' prevista l'inclusione di n.20 pazienti affetti da fibromatosi uterina che devono effettuare interventi di miomectomia o isterectomia presso la UOC Ostetricia e Ginecologia, dell'Azienda sanitaria AOUS.	Età:
	• Maggio
Criteri di inclusione	di 18
I criteri di inclusione saranno iseguenti:	Anni
- Età tra 18 e 45 anni	a
- Patologia fibromatosi urerina	
- Disponibilità a fornire il proprio consenso libero e informato.	C
	Sesso:
Criteri di esclusione	Femminile
- Donne in trattamento farmacologico	ICD9:
INTERVENTO: Procedure	
l) saranno raccolti campioni di fibroma uterino e tessuto miometriale adiacente ad esso in donne non	
sottoposte preventivamente a terapie ormonalial fine di misurare:	
a) il livello di autofagia misurato tramite i markers sopra menzionati e l'espressione dei livelli di geni	
dell'autofagocitosi (ATGs) (tramite Vy'estern blot e real time-PCR), quali Beclin-1, ULK-1, ATG5,	
ATGT	
(ll,l2);b) I'espressione dei livelli dei recettori del progesterone A e B (tramite Westem blot, real time-PCR	
e irrmunoistochimica).	
2) per gli esperimenti in vitro, verranno preparate colture primarie di cellule leiomiomatose e miometriali	
(13) e successivamente sottoposte a trattamento con Ulipristal acetato in quantità comparabili a quelle	
normalmente	
somministrate alle pazienti per valutare: a) la proliferazione cellulare (tramite dosaggio biochimico e	
conta cellulare) e l'apoptosi (tramite procedure norfologiche e biochimicàe);b) il processo autofagico, in	
culture miometriali in vitro dopo trattamento con Ulipristal acetato;	
CONFRONTO:	
OUTCOME:	
TIME STOP DELLE EVIDENZE DISPONIBILI:	
Altre informazioni:	
Numero ed età dei soggetti previsti per centro:	20 soggetti
Contributo lordo previsto dal promotore (per soggetto completato, ove applicabile):	
Durata dello studio:	18 Mesi
Periodo di arruolamento (ove applicabile):	6 Mesi

DOCUMENTAZIONE PRESENTATA

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:	10/04/2017
Eventuali elementi critici riscontrati o altre osservazioni (testo libero):	

ELEMENTI DA VALUTARE

PROTOCOLLO CLINICO	
Il protocollo viene valutato con lo SPIRIT Statement.	
Nel titolo dello studio è descritto il disegno dello studio, la popolazione, gli interventi, e se applicabile, l'acronimo	Sì
del trial	31
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.	
b) E' spiegata la scelta dei confronti.	
Sono specificati gli obiettivi o le ipotesi di ricerca	
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)	
E' descritto il contesto nel quale sarà condotto lo studio (es. territorio, ospedale) e la lista dei paesi dove saranno	Sì
raccolti i dati. E' fornita la lista dei siti in cui viene condotto lo studio, anche se presente in altri documenti.	31
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	Sì
gli interventi (es. chirurghi, psicoterapeutici).	
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	+
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). 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).	
d) E' riportata la lista delle cure concomitanti rilevanti e degli interventi permessi o proibiti durante il trial.	
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.	
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.	
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.	
Sono indicate le strategie per promuovere l'arruolamento di un adeguato numero di partecipanti per raggiungere il	
target previsto nella dimensione del campione.	
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.	
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.	
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.	
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	
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	Sì
sperimentatori) e la descrizione degli strumenti di studio (ad esempio, questionari, test di laboratorio) con il loro	31
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.	
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.	1
Gestione dei dati: sono documentati i metodi di immissione dei dati, i processi di codifica, le misure di sicurezza es.	C)
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
promuovere la quanta dei dan (ad esemplo, doppio inserimento dei dan, fange di controllo dei valori dei dan).	1

	_
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	Sì
informazioni non sono incluse nel protocollo, e riportato il riferimento ai documenti in cui puo essere ritrovato il	
piano di analisi statistico.	
Metodi statistici:	L
	NA
aggiustate).	
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).	
Monitoraggio dei dati:	
a) Se il trial prevede il controllo degli esiti durante lo studio da parte di un Comitato Indipendente di Monitoraggio	
1 ''	NA
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.	
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	NA
risultati intermedi e chi prenderà la decisione definitiva di terminare lo studio.	INA
Sicurezza:	
sono descritte le procedure per la raccolta, la valutazione, la segnalazione e la gestione degli eventi avversi sia	NA
sollecitati che spontanei e di altri effetti indesiderati correlati alla partecipazione al trial.	
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.	
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.	
E' dichigrata a 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).	No
Consenso/assenso:	
	Sì
tutore legale e come questo sarà ottenuto (dettagli del processo).	J1
b) Sa applicabile à indicato il processo di ottenimento di un consenso informato aggiuntivo per la reccolta e	
l'utilizzo dei dati dei partecipanti e dei campioni biologici in studi ancillari.	NA
E' descritte le modelità e le strumente con qui il personale delle studio reconclierà, condividerà e menternà riscorrete	
le informazioni sui dati personali dei soggetti eleggibili, prima, durante e dopo il trial.	Sì
	Sì
	31
E' chiaro il personale che avrà accesso ai dati finali dello studio ed è indicata la presenza di un eventuale accordo	Sì
contrattuale che limiterà l'accesso ai dati per gli sperimentatori.	
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	No
sperimentatori e dello sponsor ai partecipanti del trial, ai professionisti sanitari, al pubblico, e ad altri gruppi	
rilevanti, includendo qualsiasi restrizione alla pubblicazione	
b) Sono indicati esplicitamente i contributi di ciascun autore (authorship) al disegno, alla conduzione,	No
all'interpretazione ed al reporting dello studio clinico.	110
c) E' indicata la modalità con cui vengono resi disponibili i dati dello studio al pubblico ed alle autorità competenti	No
e i codici statistici utilizzati.	140
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	
Sono descritti gli usi futuri del materiale conservato per altri studi	
	NA
L'analisi dei benefici è favorevole rispetto ai rischi prevedibili (chiaramente indicati)	
Il protocollo è conforme alle linee guida EMA in materia	
Se si al punto precedente, citare i riferimenti (testo libero):	\vdash

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 disposizione 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 giustifichino 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	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	NA
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
applicabile)	Sì
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	No
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)	NA
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	Sì

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)	'Sì
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	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
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)	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):

Relatori	