

Data e numero di protocollo (assegnato dagli uffici AOUM):	14/08/2016 us19-2016-030-studio clinico GO29058-BENGALA
Inserito in osservatorio AIFA (OSsC):	
Data di avvio procedura di validazione:	13/09/2016
Numero dello studio nell'Ordine del Giorno:	10065

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA (interventistica)	
TITOLO:	Studio di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo, randomizzato, con taselisib più fulvestrant rispetto a placebo più fulvestrant in donne in postmenopausa con carcinoma mammario positivo per i recettori degli estrogeni e her2-negativo, localmente avanzato o metastatico, andate incontro a recidiva o a progressione della malattia durante o dopo la terapia con inibitori dell'aromatasi
Codice, versione e data del protocollo del promotore:	GO29058, versione 2, data 13/10/2014
Numero EudraCT:	2014-003185-25
Indicazione del promotore (specificare anche se profit o no-profit):	F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD. (Profit)
Centro COORDINATORE (solo per studi multicentrici):	S.C. Oncologia Medica Senologica - Dipartimento di Senologia dell'IRCCS Istituto Nazionale Tumori Fondazione "G. Pascale" di Napoli
Denominazione del CE Coordinatore e data di rilascio del parere (se applicabile):	Comitato Etico dell'Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori di Napoli – Fondazione "G. Pascale -

IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente)	
(Qualifica) Cognome e Nome:	bengala carmelo
Sede di svolgimento dello studio:	Azienda Sanitaria 9 di Grosseto, U.O.C. Oncologia Medica

Breve descrizione del DISEGNO DELLO STUDIO, DELL'OBIETTIVO E DELLA POPOLAZIONE INTERESSATA (se applicabile specificarne i sottogruppi) Gli elementi essenziali sono riassunti con il termine EPICOT (Evidence, Population, Intervention, Comparison, Outcome, and Time). Vedi articolo: How to formulate research recommendations. BMJ. Oct 14, 2006; 333(7572): 804-806.	
DISEGNO DELLO STUDIO:	Studio controllato: Si' Studio controllato vs: <ul style="list-style-type: none"> • placebo • Doppio Cieco Bracci: 2
OBIETTIVO:	Confrontare l'efficacia di taselisib + fulvestrant rispetto placebo + fulvestrant, misurata in base alla sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival, PFS) valutata dallo sperimentatore, nelle pazienti con tumori mutati per PIK3CA
POPOLAZIONE:	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti Età: <ul style="list-style-type: none"> • Maggiore di 18 Anni a Sesso: Femminile ICD9:
INTERVENTO:	
CONFRONTO:	

	<p>1. Categoria: Comparatore Tipo di comparatore: Placebo Descrizione della motivazione dell'uso del placebo: Taselisib ha dimostrato attività in modelli pre-clinici in vivo di tumori alla mammella PI3K-mutanti come singolo agente od in combinazione con lo standard of care (paclitaxel o docetaxel) o con terapie endocrine (letrozolo, fulvestrant). Nelle donne in post-menopausa con tumori metastatici alla mammella positivi per i recettori ormonali, è stato ipotizzato che la combinazione della diminuzione dei livelli di estrogeni con il letrozolo e l'inibizione del pathway del PI3K con Taselisib possa avere un miglioramento sull'attività antitumorale comparato all'utilizzo della sola terapia endocrina. Per quali farmaci viene utilizzato: Taselisib o placebo sarà somministrato in associazione a fulvestrant. Taselisib o placebo sarà somministrato per via orale una volta al giorno alla dose di 4 mg Fulvestrant sarà somministrato alla dose di 500 mg, per iniezione intramuscolare, nei Giorni 1 e 15 del Ciclo 1 e al Giorno 1 di ogni successivo ciclo di 28 giorni Add-On alla terapia standard: Fulvestrant Via di somministrazione: Uso orale Forma farmaceutica: compressa da 2 mg</p>
OUTCOME:	obiettivo di sicurezza del presente studio è valutare la sicurezza di taselisib + fulvestrant rispetto a placebo + fulvestrant nelle pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico (metastatic breast cancer, MBC) in tutte le pazienti randomizzate che hanno ricevuto almeno una dose di taselisib/placebo o di fulvestrant, indipendentemente dallo stato dei loro tumori per la mutazione PIK3CA, e separatamente nei sottogruppi di pazienti con tumore con e senza mutazioni rilevabili di PIK3CA
TIME STOP DELLE EVIDENZE DISPONIBILI:	
Altre informazioni:	
Numero ed età dei soggetti previsti per centro:	4 soggetti
Contributo lordo previsto dal promotore (per soggetto completato, ove applicabile):	
Durata dello studio:	42 Settimane
Periodo di arruolamento (ove applicabile):	28 Settimane
Periodo di Follow-up (ove applicabile):	3 Anni

DOCUMENTAZIONE PRESENTATA	
Modulo di domanda (CTA Form - Appendice 5) generata da OsSC (se applicabile), firmato e datato	SI
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)	SI

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:	14/08/2016
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	NO

INTERNATIONAL NETWORK)	
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)	SI
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
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 raccolti i dati. E' fornita la lista dei siti in cui viene condotto lo studio, anche se presente in altri documenti.
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. chirurgici, 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 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.
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.
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).
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.
Metodi statistici: b) Sono indicati esplicitamente i metodi utilizzati per le analisi statistiche aggiuntive (es. analisi per sottogruppi e 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 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.
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.
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.
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' 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).
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).
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.
E' descritta la modalità e lo strumento con cui il personale dello studio raccoglierà, condividerà e manterrà riservate le informazioni sui dati personali dei soggetti eleggibili, prima, durante e dopo il trial.
Sono indicati gli interessi finanziari o di altra natura degli sperimentatori per ciascun sito di studio.
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.
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
b) Sono indicati esplicitamente i contributi di ciascun autore (authorship) al disegno, alla conduzione, all'interpretazione ed al reporting dello studio clinico.
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.
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
E' usato il placebo quale gruppo di controllo e ne è giustificato l'uso
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):

INVESTIGATOR'S BROCHURE

Il dossier dello sperimentatore risulta completo e adeguato

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

Il promotore dichiara il rispetto delle Good Clinical Practice nonché delle disposizioni normative applicabili

I rischi e gli inconvenienti prevedibili sono stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto incluso nella sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri

I benefici previsti dalla sperimentazione, terapeutici e in materia di sanità pubblica, ne giustificano i rischi

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	
La ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato è giustificata	
Sono presenti misure per minimizzare il dolore, il disagio e la paura	
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	
Se applicabile, la descrizione dello studio è adeguata alle diverse fasce di età considerate	
Se applicabile, l'informativa risponde alle principali domande previste dal CE	
Le informazioni sono conformi al protocollo	
Le informazioni sono conformi al protocollo	
Il linguaggio utilizzato è chiaro, privo di termini tecnici e specialistici	
La procedura da seguire per sottoporre al/i soggetto/i il consenso informato è ben descritta	
Rischi e benefici sono ben descritti e congruenti	
Il responsabile della conservazione, l'utilizzo e la durata di uso dei campioni biologici sono aspetti ben descritti (se applicabile)	
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	
E' presente altro materiale per i soggetti	
Eventuali elementi critici riscontrati o altre osservazioni (testo libero):	
La protezione dei dati personali e la confidenzialità è assicurata	
Eventuali elementi critici riscontrati o altre osservazioni (testo libero):	
E' presente la lettera al medico curante/pediatra di libera scelta (se applicabile)	
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	
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	
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	
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	
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	
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	
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	
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)	
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)	
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	
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)	
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)	

Indennità per gli sperimentatori (se applicabile)	
Nel caso di enti no-profit è stato accertato il rispetto dei requisiti previsti dal DM 17/12/2004 (come indicato dall'allegato 1)	
Lo studio presenta una partnership profit/no-profit, i cui interessi sono chiaramente definiti in un agreement	
Altro, specificare:	

ALTRI ASPETTI PARTICOLARI CHE SI RITIENE DI PORTARE ALL'ATTENZIONE DEL COMITATO ETICO (testo libero):

Relatori