

|  |                        |
|--|------------------------|
| Data e numero di protocollo (assegnato dagli uffici AOUM): | 08/09/2016 IMMUNOREACT |
| Inserito in osservatorio AIFA (OSsC):                      |                        |
| Data di avvio procedura di validazione:                    | 30/09/2016             |
| Numero dello studio nell'Ordine del Giorno:                | 10174                  |

| IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA (interventistica)                   |   |
|---|---|
| TITOLO:   | Meccanismi di immunosorveglianza nell'adenocarcinoma del retto              |
| Codice, versione e data del protocollo del promotore:                             | IMMUNOREACT, versione NON APPLICABILE, data                                 |
| Numero EudraCT:   | NA  |
| Indicazione del promotore (specificare anche se profit o no-profit):              | ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO (No Profit)                                      |
| Centro COORDINATORE (solo per studi multicentrici):                               | ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO, UO Chirurgia dell'Esofago e delle vie Digestive |
| Denominazione del CE Coordinatore e data di rilascio del parere (se applicabile): | Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica Istituto Oncologico Veneto -  |

| IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente) |  |
|--|--|
| (Qualifica) Cognome e Nome:  | Di Cristofaro Loretta  |
| Sede di svolgimento dello studio:  | Azienda Sanitaria 7 di Siena, UOC Chirurgia Generale Nottola |

| 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:   | Bracci: 1  |
| OBIETTIVO:  |  |
| POPOLAZIONE:  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti</li> </ul> Età: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maggiore uguale di 18 Anni a</li> </ul> Sesso: Femminile e Maschile           ICD9: |
| INTERVENTO:   |  |
| 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:  | 2 Anni   |
| Periodo di arruolamento (ove applicabile):  | 1 Anni   |
| Periodo di Follow-up (ove applicabile):   | 1 Anni   |

| 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:              | 08/09/2016  |
| Eventuali elementi critici riscontrati o altre osservazioni (testo libero):     | La durata dello studio nello specifico deve essere comunicata dallo sperimentatore principale in quanto non riportata, per il resto va bene |

## ELEMENTI DA VALUTARE

| 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:<br>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.   | 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. chirurgici, psicoterapeutici).   | Sì |
| Gli interventi:<br>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<br>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<br>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).  | NA |
| Se queste informazioni non sono incluse nel protocollo, è riportato il riferimento alle procedure di gestione dei dati.   |    |
| Metodi statistici:<br>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:<br>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).   |    |
| Monitoraggio dei dati:<br>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.  | NA |
| Sicurezza:<br>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.   | NA |
| Revisione (auditing):<br>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).   | NA |
| Consenso/assenso:<br>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.   | NA |
| 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.   | NA |
| 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:<br>a) E' delineato un processo e un calendario riguardante la diffusione dei risultati dello studio da parte degli  | Sì |

|  |    |
|--|----|
| 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.   | NA |
| 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.  | NA |
| Campioni biologici:<br>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  | 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):  |    |

#### 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   | Sì |
| 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                          | Sì |
| 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)                       | 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  | Sì |
| Eventuali elementi critici riscontrati o altre osservazioni (testo libero):   |    |
| La protezione dei dati personali e la confidenzialità è assicurata  | NA |
| 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:<br>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)   | 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  | 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)   | 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**