

Data e numero di protocollo (assegnato dagli uffici AOUM):	10/03/2017 10733_2017
Inserito in osservatorio AIFA (OSsC):	Sì
Data di avvio procedura di validazione:	13/03/2017
Numero dello studio nell'Ordine del Giorno:	10733

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA (interventistica)	
TITOLO:	STUDIO DI FASE I, IN APERTO, MULTICENTRICO, CON INCREMENTO PROGRESSIVO DELLA DOSE, VOLTO A VALUTARE LA SICUREZZA, LA FARMACOCINETICA E L'ATTIVITÀ TERAPEUTICA DI RO6958688, UN NUOVO ANTICORPO LINFOCITI T BISPECIFICO CHE AGISCE SELETTIVAMENTE SULL'ANTIGENE CARCINOEMBRIONARIO (CEA) UMANO ESPRESSO SULLE CELLULE NEOPLASTICHE E SULL'ANTIGENE CD3 PRESENTE SUI LINFOCITI T, SOMMINISTRATO PER VIA ENDOVENOSA IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORI SOLIDI CEA-POSITIVI LOCALMENTE AVANZATI E/O METASTATICI
Codice, versione e data del protocollo del promotore:	BP29541, versione -, data 07/12/2016
Numero EudraCT:	2014-003075-30
Indicazione del promotore (specificare anche se profit o no-profit):	F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD. (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 SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente)	
(Qualifica) Cognome e Nome:	Maio Michele
Sede di svolgimento dello studio:	Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Immunoterapia Oncologica

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: No • In aperto Bracci: 1
OBIETTIVO:	Lo studio comprende due parti. Nella Parte I e nella Parte II saranno arruolati pazienti affetti da tumori solidi localmente avanzati e/o metastatici positivi per l'antigene carcinoembrionario (CEA), che sono andati incontro a progressione della malattia durante la terapia standard (SOC), oppure sono intolleranti e/o non candidabili alla stessa. Gli obiettivi principali sono : stabilire il profilo di sicurezza di RO6958688 con/senza il pretrattamento con obinutuzumab; •determinare la dose massima tollerata (MTD) e/o la dose e il regime raccomandati (facoltativo il pretrattamento con obinutuzumab) per ulteriori sviluppi; •determinare la dose massima tollerata all'ultimo ciclo di trattamento raggiunto (MTD all'ultimo ciclo); •stabilire la farmacocinetica di RO6958688 in monoterapia con/senza il pretrattamento con obinutuzumab; •valutare l'effetto del pretrattamento con obinutuzumab nel ridurre il tasso di pazienti con titoli positivi per gli anticorpi antifarmaco (ADA) diretti contro RO6958688 alla Settimana 8 e/o nel ritardare l'insorgenza di ADA diretti contro RO6958688. •ricavare dati preliminari relativi all'attività antitumorale di RO6958688 con/senza il pretrattamento con obi in termini di tasso di risposta globale (ORR) obiettiva, tasso di controllo della malattia (DCR; definito come tasso di risposta [RR] + tasso di malattia stabile [SDR]) e sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi RECIST, versione 1.1, e i criteri di risposta immuno-correlata (Immune-Related

	Response Criteria, irRC), in base alla valutazione dello sperimentatore. A discrezione dello Sponsor, nell'ambito dello studio potrà essere eseguita un'analisi prospettica e retrospettiva dei referti radiologici acquisiti tramite TC o RM a cura di un revisore centrale indipendente.
POPOLAZIONE:	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti <p>Età:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maggiore di 18 Anni a <p>Sesso: Femminile e Maschile</p> <p>ICD9:</p>
INTERVENTO:	<p>1. Categoria: Test</p> <p>2. CARATTERISTICHE DEL FARMACO: Obinutuzumab</p> <p>Anticorpo Monoclonale Obinutuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato di tipo II anti-CD20 in grado di riconoscere l'antigene CD20 presente sui linfociti T sani e maligni. La glicoingegnerizzazione della molecola ha determinato le seguenti caratteristiche: elevata affinità di legame all'antigene CD20, elevata citotossicità cellulare anticorpo dipendente (ADCC) e fagocitosi cellulare anticorpo dipendente (ADCP). Rispetto a rituximab, obinutuzumab presenta una bassa citotossicità complemento dipendente (CDC) e un'elevata induzione della morte cellulare diretta comportante una deplezione più marcata dei linfociti B. Questo farmaco è utilizzato e in fase di sviluppo per il trattamento di neoplasie maligne ematologiche, in particolare il linfoma non Hodgkin (NHL) e la leucemia linfatica cronica (LLC). La dose di obinutuzumab somministrata in questo studio è pari a 2000 mg, ovvero 2000 mg di obinutuzumab e.v. il Giorno -13 oppure 1000 mg di obinutuzumab e.v. per due giorni consecutivi, il Giorno -13 e il Giorno -12 (\pm 2 giorni) prima dell'inizio del trattamento con RO6958688 il Giorno 1 del Ciclo</p> <p>Schema terapeutico: La Parte I prevede la somministrazione di una dose singola crescente in singole coorti di pazienti per valutare la sicurezza di RO6958688 a dosi attese senza effetti biologici rilevanti. Nell'ambito della Parte II, lo Sponsor introdurrà inoltre coorti di pazienti pretrattati con obinutuzumab a dose fissa in regime QW, a dose fissa in regime Q3W o con approccio "step-up", allo scopo di valutare se il pretrattamento con obinutuzumab riduca l'incidenza e/o ritardi l'insorgenza di ADA diretti contro RO6958688. Per la Settimana 1 (e la Settimana 2 nel regime QW) la MTD è stata definita pari a 400 mg. Prima della randomizzazione ai 3 bracci di trattamento, questa variante stabilirà la MTD all'ultimo ciclo e gli incrementi posologici scalari massimi mediante un aumento progressivo della dose con schema 3+3 modificato nelle due coorti di pazienti, il cui arruolamento avverrà in modo scaglionato; la Coorte A (MTD all'ultimo ciclo) sarà reclutata prima della Coorte B (incrementi massimi) e nella Coorte B non si procederà a un incremento progressivo a una dose non ancora giudicata sicura nella Coorte A: Coorte A): circa 6 pazienti valutabili a 40 mg nel Ciclo 1 senza terapia steroidea profilattica e con dosaggio scalare incrementale QW a un massimo del 100% della dose precedente fino al soddisfacimento dei criteri relativi alla tossicità dose-limitante (DLT) per il livello posologico in oggetto. Coorte B): circa 6 pazienti valutabili a 40 mg nel Ciclo 1 senza terapia steroidea profilattica e con dosaggio scalare incrementale QW a un massimo del 150% della dose precedente fino a 200 mg e successivamente QW a un massimo del 100% della dose precedente fino al soddisfacimento dei criteri DLT per la dose in oggetto. Altri pazienti saranno randomizzati a tre regimi posologici paralleli (dose fissa QW con terapia steroidea profilattica somministrata dopo la prima dose di RO6958688, dose fissa Q3W con terapia steroidea profilattica somministrata dopo la prima dose di RO6958688 e approccio "step-up" QW fino alla MTD all'ultimo ciclo senza somministrazione di terapia steroidea profilattica dopo la prima dose di RO6958688).</p> <p>Natura principio attivo: Biologica</p>

ATC: **L01XC15**

Il farmaco è in commercio: **Si'**

Indicazione: **in associazione a clorambucile è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) non pretrattata e con comorbidità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena**

Il farmaco è in commercio per l'indicazione in oggetto di studio all'estero: **ND**

Se sì, in quali Paesi:

Il farmaco è in commercio per altre indicazioni in Italia: **No**

Specialità medicinale: **GAZYVARO**

Codice AIC: **043533**

Confezione:

Principio attivo: **OBINUTUZUMAB**

Note:

Via di somministrazione: **Uso endovenoso**

Forma farmaceutica: **soluzione concentrata per infusione**

Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: **altro**

Altro: **attività istituzionale**

3. Categoria: **Test**

4. CARATTERISTICHE FARMACO: **RO6958688**

ANTICORPO MONCLONALE: RO6958688 è un nuovo anticorpo linfociti T bispecifico che agisce selettivamente sul CEA umano espresso sulle cellule tumorali e sull'antigene CD3 presente sui linfociti T. RO6958688 è somministrato per via endovenosa in pazienti affetti da tumori solidi CEA (+) localmente avanzati e/o metastatici in base a regimi di trattamento QW e Q3W. Nella Parte I la dose iniziale è basata sulla determinazione del MABEL e sarà pari a 0,05 mg. Nella Parte II la dose iniziale sarà di 2,5 mg o inferiore se la Parte I si concluderà anticipatamente a causa di eventi avversi correlati a RO6958688 di grado 3 o superiore.

Schema terapeutico: La Parte I prevede la somministrazione di una dose singola crescente in singole coorti di pazienti per valutare la sicurezza di RO6958688 a dosi attese senza effetti biologici rilevanti. Nell'ambito della Parte II, lo Sponsor introdurrà inoltre coorti di pazienti pretrattati con obinutuzumab a dose fissa in regime QW, a dose fissa in regime Q3W o con approccio "step-up", allo scopo di valutare se il pretrattamento con obinutuzumab riduca l'incidenza e/o ritardi l'insorgenza di ADA diretti contro RO6958688. Per la Settimana 1 (e la Settimana 2 nel regime QW) la MTD è stata definita pari a 400 mg. Prima della randomizzazione ai 3 bracci di trattamento, questa variante stabilirà la MTD all'ultimo ciclo e gli incrementi posologici scalari massimi mediante un aumento progressivo della dose con schema 3+3 modificato nelle due coorti di pazienti, il cui arruolamento avverrà in modo scaglionato; la Coorte A (MTD all'ultimo ciclo) sarà reclutata prima della Coorte B (incrementi massimi) e nella Coorte B non si procederà a un incremento progressivo a una dose non ancora giudicata sicura nella Coorte A: Coorte A): circa 6 pazienti valutabili a 40 mg nel Ciclo 1 senza terapia steroidea profilattica e con dosaggio scalare incrementale QW a un massimo del 100% della dose precedente fino al soddisfacimento dei criteri relativi alla tossicità dose-limitante (DLT) per il livello posologico in oggetto. Coorte B): circa 6 pazienti valutabili a 40 mg nel Ciclo 1 senza terapia steroidea profilattica e con dosaggio scalare incrementale QW a un massimo del 150% della dose precedente fino a 200 mg e successivamente QW a un massimo del 100% della dose precedente fino al soddisfacimento dei criteri DLT per la dose in oggetto. Altri pazienti saranno randomizzati a tre regimi posologici paralleli (dose fissa QW con terapia steroidea profilattica somministrata dopo la prima dose di RO6958688, dose fissa Q3W con terapia steroidea profilattica somministrata dopo la prima dose di RO6958688 e approccio "step-up" QW fino alla MTD all'ultimo ciclo senza somministrazione di terapia steroidea profilattica dopo la prima dose di RO6958688).

Natura principio attivo: **Biologica**

ATC: **NA**

Il farmaco è in commercio: **No**

Indicazione:

	Il farmaco è in commercio per l'indicazione in oggetto di studio all'estero: ND Se sì, in quali Paesi: Il farmaco è in commercio per altre indicazioni in Italia: No Specialità medicinale: NA Codice AIC: NA Confezione: NA Principio attivo: NA Note: Via di somministrazione: Uso endovenoso Forma farmaceutica: Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: altro Altro: attività istituzionale
CONFRONTO:	
OUTCOME:	L'incidenza di DLT (14 e 21 giorni) • L'incidenza e la gravità degli eventi avversi e reazioni correlate • La farmacocinetica di RO6958688 e afutuzumab dopo dosi singole e multiple. Caratterizzare gli effetti PD e la durata della risposta PD • Caratterizzare in tumori e cellule del sangue periferico i cambiamenti nella biomarcatori PD • ORR • DOR • Il tasso di pazienti con malattia stabile • DCR, definito come RR + SD • PFS, definita come la tempo di ciclo da 1 giorno 1 alla prima occorrenza di progressione oggettiva della malattia per v1.1 RECIST o criteri IRRC o morte per qualsiasi causa.
TIME STOP DELLE EVIDENZE DISPONIBILI:	
Altre informazioni:	
Numero ed età dei soggetti previsti per centro:	2 soggetti
Contributo lordo previsto dal promotore (per soggetto completato, ove applicabile):	Paziente con trattamento settimanale Euro 30.180,00 + iva Paziente con trattamento a cicli di 21 giorni Euro 14.700,00 + iva
Durata dello studio:	46 Mesi
Periodo di arruolamento (ove applicabile):	24 Mesi
Periodo di Follow-up (ove applicabile):	

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

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:	10/03/2017
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	Sì

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)	Sì
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	Sì
Nel background e rationale:	
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.	Sì
b) E' spiegata la scelta dei confronti.	Sì
Sono specificati gli obiettivi o le ipotesi di ricerca	Sì
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)	Sì
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. chirurghi, psicoterapeutici).	Sì
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	Sì

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).	Sì
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).	Sì
d) E' riportata la lista delle cure concomitanti rilevanti e degli interventi permessi o proibiti durante il trial.	Sì
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.	Sì
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.	Sì
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.	Sì
Sono indicate le strategie per promuovere l'arruolamento di un adeguato numero di partecipanti per raggiungere il target previsto nella dimensione del campione.	Sì
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.	Sì
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.	NA
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.	NA
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.	NA
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	NA
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.	Sì
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.	Sì
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).	Sì
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.	Sì
Metodi statistici: b) Sono indicati esplicitamente i metodi utilizzati per le analisi statistiche aggiuntive (es. analisi per sottogruppi e aggiustate).	Sì
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).	Sì
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	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 risultati intermedi e chi prenderà la decisione definitiva di terminare lo studio.	Sì
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.	Sì
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.	Sì
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.	NA
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).	Sì
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).	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.	Sì
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.	Sì
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.	Sì
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	Sì
b) Sono indicati esplicitamente i contributi di ciascun autore (authorship) al disegno, alla conduzione, all'interpretazione ed al reporting dello studio clinico.	Sì
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.	Sì
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	Sì
Sono descritti gli usi futuri del materiale conservato per altri studi	Sì
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	No
Se si al punto precedente, citare i riferimenti (testo libero):	

INVESTIGATOR'S BROCHURE	
Il dossier dello sperimentatore risulta completo e adeguato	Sì

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
	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	
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	Sì
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	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	Sì
Eventuali elementi critici riscontrati o altre osservazioni (testo libero):	
E' presente la lettera al medico curante/pediatra di libera scelta (se applicabile)	Sì
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	Sì
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	NA
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	NA
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	NA
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	Sì
Sono stati valutati gli importi e le eventuali modalità di retribuzione o di compenso o di emolumenti di qualsiasi natura da corrisponderli agli sperimentatori (se applicabile)	Sì
	Sì

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)	Sì
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	
Altro, specificare:	

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

Relatori