

Data e numero di protocollo (assegnato dagli uffici AOUM):	21/06/2017 11222_2017
Inserito in osservatorio AIFA (OSsC):	Sì
Data di avvio procedura di validazione:	21/06/2017
Numero dello studio nell'Ordine del Giorno:	11222

IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA (interventistica)	
TITOLO:	Studio di fase III, in aperto, randomizzato, sull'uso di Nivolumab combinato con Ipilimumab verso chemioterapia standard di cura in soggetti con carcinoma uroteliale precedentemente non trattato, non resecabile o metastatico
Codice, versione e data del protocollo del promotore:	CA209-901, versione 01, data 19/12/2016
Numero EudraCT:	2016-003881-14
Indicazione del promotore (specificare anche se profit o no-profit):	BRISTOL-M.SQUIBB (Profit)
Centro COORDINATORE (solo per studi multicentrici):	I.R.C.C.S Istituto Nazionale Tumori
Denominazione del CE Coordinatore e data di rilascio del parere (se applicabile):	COMITATO ETICO DELLA FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI"- MILANO -

IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente)	
(Qualifica) Cognome e Nome:	Bengala Carmelo
Sede di svolgimento dello studio:	Azienda USL Toscana Sud Est, 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:	<p>Studio controllato: No</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizzato</li> </ul> <p>Rapporto di randomizzazione: 1:1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In aperto</li> </ul> <p>Bracci: 2</p>
OBIETTIVO:	Obiettivo principale: Confrontare l'efficacia di nivolumab con ipilimumab rispetto alla chemioterapia standard di cura (standard of care, SOC) in partecipanti non eleggibili a ricevere cisplatino, affetti da carcinoma uroteliale (UC) non pretrattato, non resecabile o metastatico
POPOLAZIONE:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti</li> </ul> <p>Età:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maggiore uguale di 65 Anni a</li> </ul> <p>Sesso: Femminile e Maschile</p> <p>ICD9:</p>
INTERVENTO:	<p>1. Categoria: <b>Test</b></p> <p>Schema terapeutico: <b>studio di fase 3 randomizzato, in aperto, volto a confrontare la terapia di combinazione con nivolumab (1 mg/kg in</b></p>

infusione EV da 30 minuti) più ipilimumab (3 mg/kg in infusione EV da 30 minuti), somministrata ogni 3 settimane per un massimo di quattro dosi, seguita da nivolumab in monoterapia (480 mg in infusione EV da 30 minuti) somministrato ogni 4 settimane, rispetto alla chemioterapia standard di cura (SOC; gemcitabina-cisplatino o gemcitabina-carboplatino) in partecipanti affetti da UC non pretrattato, non resecabile o metastatico. I partecipanti saranno randomizzati in un rapporto di 1:1 a uno dei due gruppi di trattamento: • Braccio A (nivolumab 1 mg/kg più ipilimumab 3 mg/kg [N1+I3], seguiti da nivolumab in monoterapia) • Braccio B (doppietta chemioterapica a base di platino standard di cura [SOC], in cicli da 3 settimane, fino a 6 cicli)

Natura principio attivo: **Biologica**

ATC: **L01XC11**

Il farmaco è in commercio: **Si'**

Indicazione: **trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti.**

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:

Codice AIC:

Confezione:

Principio attivo: **Ipilimumab**

Note:

Via di somministrazione: **Uso endovenoso**

Forma farmaceutica: **Concentrato per soluzione per infusione endovenosa**

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

## 2. Categoria: Test

Schema terapeutico: **studio di fase 3 randomizzato, in aperto, volto a confrontare la terapia di combinazione con nivolumab (1 mg/kg in infusione EV da 30 minuti) più ipilimumab (3 mg/kg in infusione EV da 30 minuti), somministrata ogni 3 settimane per un massimo di quattro dosi, seguita da nivolumab in monoterapia (480 mg in infusione EV da 30 minuti) somministrato ogni 4 settimane, rispetto alla chemioterapia standard di cura (SOC; gemcitabina-cisplatino o gemcitabina-carboplatino) in partecipanti affetti da UC non pretrattato, non resecabile o metastatico. I partecipanti saranno randomizzati in un rapporto di 1:1 a uno dei due gruppi di trattamento: • Braccio A (nivolumab 1 mg/kg più ipilimumab 3 mg/kg [N1+I3], seguiti da nivolumab in monoterapia) • Braccio B (doppietta chemioterapica a base di platino standard di cura [SOC], in cicli da 3 settimane, fino a 6 cicli)**

Natura principio attivo: **Biologica**

ATC: **L01XC17**

Il farmaco è in commercio: **Si'**

Indicazione: **Melanoma OPDIVO in monoterapia o in associazione ad ipilimumab è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti. Rispetto a nivolumab in monoterapia, un aumento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) per l'associazione nivolumab ed ipilimumab è stato stabilito solo in pazienti con una bassa espressione tumorale del PD-L1 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) OPDIVO è indicato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti. Carcinoma a cellule renali (RCC) OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato dopo**

	<p><b>precedente terapia negli adulti. Linfoma di Hodgkin classico (cHL) OPDIVO è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin.</b></p> <p>Il farmaco è in commercio per l'indicazione in oggetto di studio all'estero: <b>ND</b></p> <p>Se sì, in quali Paesi:</p> <p>Il farmaco è in commercio per altre indicazioni in Italia: <b>No</b></p> <p>Specialità medicinale:</p> <p>Codice AIC:</p> <p>Confezione:</p> <p>Principio attivo: <b>Nivolumab</b></p> <p>Note:</p> <p>Via di somministrazione: <b>Uso endovenoso</b></p> <p>Forma farmaceutica: <b>Concentrato per soluzione per infusione endovenosa</b></p> <p>Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: <b>attività istituzionale</b></p>
CONFRONTO:	<p>1. Categoria: <b>Comparatore</b></p> <p>Tipo di comparatore: <b>Attivo</b></p> <p>Schema terapeutico: <b>studio di fase 3 randomizzato, in aperto, volto a confrontare la terapia di combinazione con nivolumab (1 mg/kg in infusione EV da 30 minuti) più ipilimumab (3 mg/kg in infusione EV da 30 minuti), somministrata ogni 3 settimane per un massimo di quattro dosi, seguita da nivolumab in monoterapia (480 mg in infusione EV da 30 minuti) somministrato ogni 4 settimane, rispetto alla chemioterapia standard di cura (SOC; gemcitabina-cisplatino o gemcitabina-carboplatino) in partecipanti affetti da UC non pretrattato, non resecabile o metastatico. I partecipanti saranno randomizzati in un rapporto di 1:1 a uno dei due gruppi di trattamento: • Braccio A (nivolumab 1 mg/kg più ipilimumab 3 mg/kg [N1+I3], seguiti da nivolumab in monoterapia) • Braccio B (doppia chemioterapia a base di platino standard di cura [SOC], in cicli da 3 settimane, fino a 6 cicli)</b></p> <p>Natura principio attivo: <b>Chimica</b></p> <p>ATC: <b>L01XA02</b></p> <p>Il farmaco è in commercio: <b>Si'</b></p> <p>Indicazione: <b>carcinoma dell'ovaio di origine epiteliale in fase avanzata in: terapia di prima linea terapia di seconda linea, dopo il fallimento di altri trattamenti. carcinoma del polmone a piccole cellule.</b></p> <p>Il farmaco è in commercio per l'indicazione in oggetto di studio all'estero: <b>ND</b></p> <p>Se sì, in quali Paesi:</p> <p>Il farmaco è in commercio per altre indicazioni in Italia: <b>No</b></p> <p>Specialità medicinale:</p> <p>Codice AIC:</p> <p>Confezione:</p> <p>Principio attivo: <b>carboplatino</b></p> <p>Note:</p> <p>Via di somministrazione: <b>Uso endovenoso</b></p> <p>Forma farmaceutica: <b>Soluzione iniettabile</b></p> <p>Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: <b>attività istituzionale</b></p> <p>2. Categoria: <b>Comparatore</b></p> <p>Tipo di comparatore: <b>Attivo</b></p> <p>Schema terapeutico: <b>studio di fase 3 randomizzato, in aperto, volto a confrontare la terapia di combinazione con nivolumab (1 mg/kg in infusione EV da 30 minuti) più ipilimumab (3 mg/kg in infusione EV</b></p>

da 30 minuti), somministrata ogni 3 settimane per un massimo di quattro dosi, seguita da nivolumab in monoterapia (480 mg in infusione EV da 30 minuti) somministrato ogni 4 settimane, rispetto alla chemioterapia standard di cura (SOC; gemcitabina-cisplatino o gemcitabina-carboplatino) in partecipanti affetti da UC non pretrattato, non resecabile o metastatico. I partecipanti saranno randomizzati in un rapporto di 1:1 a uno dei due gruppi di trattamento: • Braccio A (nivolumab 1 mg/kg più ipilimumab 3 mg/kg [N1+I3], seguiti da nivolumab in monoterapia) • Braccio B (doppia chemioterapia a base di platino standard di cura [SOC], in cicli da 3 settimane, fino a 6 cicli)

Natura principio attivo: **Chimica**

ATC: **L01BC05**

Il farmaco è in commercio: **Sì**

Indicazione: **Gemcitabina in associazione con cisplatino è indicata per il trattamento del carcinoma della vescica localmente avanzato o metastatico. Gemcitabina è indicata per il trattamento dell'adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato o metastatico. Gemcitabina in associazione con cisplatino è indicata per il trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico (NSCLC). La monoterapia con gemcitabina può essere presa in considerazione per pazienti anziani o per quelli con performance status 2. Gemcitabina in associazione con il carboplatino è indicata per il trattamento di pazienti con carcinoma dell'ovaio localmente avanzato o metastatico, di pazienti con recidiva della malattia dopo un intervallo libero da recidiva di 6 mesi dopo terapia di prima linea a base di platino. Gemcitabina in associazione con paclitaxel è indicata per il trattamento di pazienti con carcinoma della mammella inoperabile, localmente avanzato o metastatico che presentano una recidiva a seguito di chemioterapia adiuvante/neoadiuvante. Il precedente trattamento chemioterapico deve aver compreso un'antraciclina, se non clinicamente controindicata.**

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:

Codice AIC:

Confezione:

Principio attivo: **GEMCITABINA CLORIDRATO**

Note:

Via di somministrazione: **Uso endovenoso**

Forma farmaceutica: **Concentrato per soluzione per infusione endovenosa**

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

### 3. Categoria: **Comparatore**

Tipo di comparatore: **Attivo**

Schema terapeutico: **studio di fase 3 randomizzato, in aperto, volto a confrontare la terapia di combinazione con nivolumab (1 mg/kg in infusione EV da 30 minuti) più ipilimumab (3 mg/kg in infusione EV da 30 minuti), somministrata ogni 3 settimane per un massimo di quattro dosi, seguita da nivolumab in monoterapia (480 mg in infusione EV da 30 minuti) somministrato ogni 4 settimane, rispetto alla chemioterapia standard di cura (SOC; gemcitabina-cisplatino o gemcitabina-carboplatino) in partecipanti affetti da UC non pretrattato, non resecabile o metastatico. I partecipanti saranno randomizzati in un rapporto di 1:1 a uno dei due gruppi di trattamento: • Braccio A (nivolumab 1 mg/kg più ipilimumab 3 mg/kg [N1+I3], seguiti da nivolumab in monoterapia) • Braccio B (doppia**

	<p><b>chemioterapica a base di platino standard di cura [SOC], in cicli da 3 settimane, fino a 6 cicli)</b>  Natura principio attivo: <b>Chimica</b>  ATC: <b>L01XA01</b>  Il farmaco è in commercio: <b>Si'</b>  Indicazione: <b>tumori del testicolo tumori delle ovaie carcinomi della vescica carcinomi della testa e del collo</b>  Il farmaco è in commercio per l'indicazione in oggetto di studio all'estero: <b>ND</b>  Se si, in quali Paesi:  Il farmaco è in commercio per altre indicazioni in Italia: <b>No</b>  Specialità medicinale:  Codice AIC:  Confezione:  Principio attivo: <b>CISPLATINO</b>  Note:  Via di somministrazione: <b>Uso endovenoso</b>  Forma farmaceutica: <b>Concentrato per soluzione per infusione endovenosa</b>  Il coinvolgimento della farmacia ospedaliera/territoriale è previsto per: <b>attività istituzionale</b></p>
OUTCOME:	<p>End point "primario": Endpoint co-primario di sopravvivenza complessiva (OS) e sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS), valutate mediante revisione centrale indipendente in cieco (blinded independent central review, BICR) (utilizzando i criteri RECIST 1.1), in partecipanti non eleggibili a ricevere cisplatino, affetti da UC non pretrattato, non resecabile o metastatico. End point "secondario": 1 - OS e PFS valutate mediante BICR (utilizzando i criteri RECIST 1.1) in tutti i partecipanti randomizzati affetti da UC non pretrattato, non resecabile o metastatico</p>
TIME STOP DELLE EVIDENZE DISPONIBILI:	
Altre informazioni:	
Numero ed età dei soggetti previsti per centro:	6 soggetti
Contributo lordo previsto dal promotore (per soggetto completato, ove applicabile):	11910,00
Durata dello studio:	62 Mesi
Periodo di arruolamento (ove applicabile):	
Periodo di Follow-up (ove applicabile):	

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:	21/06/2017
Eventuali elementi critici riscontrati o altre osservazioni (testo libero):	

ELEMENTI DA VALUTARE	
La sperimentazione è parte di un Piano di Indagine Pediatrica (PIP)?	NA
Se sì al punto precedente, il protocollo è conforme al PIP?	
	NA

Esistono revisioni sistematiche e/o linee guida che sintetizzano le migliori evidenze disponibili (es. COCHRANE COLLABORATION, NICE, PUBMED, NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE, GUIDELINES 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)	NA
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
	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	
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.	NA
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.	NA
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.	NA
Metodi statistici:	
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).	NA

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.	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: 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.	Sì
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.	NA
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.	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.	NA
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	NA
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: 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	NA
Sono descritti gli usi futuri del materiale conservato per altri studi	NA
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)	Sì
Il protocollo è conforme alle linee guida EMA in materia	NA
Se si al punto precedente, citare i riferimenti (testo libero):	

<b>INVESTIGATOR'S BROCHURE</b>	
Il dossier dello sperimentatore risulta completo e adeguato	Sì

<b>ASPETTI ETICI</b>	
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
	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	
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	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	

<b>INFORMAZIONE AI SOGGETTI E PROCEDURE PER IL CONSENSO INFORMATO</b>	
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)	NA
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):	

<b>STRUTTURE, PERSONALE ED ASPETTI ECONOMICO-AMMINISTRATIVI</b>	
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)	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)	Sì
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 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**