

## COMUNICAZIONE AL RICHIEDENTE, AGLI ALTRI COMITATI ETICI E AD AIFA DELLA DECISIONE DEL COMITATO ETICO RELATIVA AL PARERE UNICO

Il parere finale (favorevole o non favorevole) deve essere trasmesso entro trenta giorni dalla data di ricevimento della domanda nella forma prescritta (entro sessanta giorni in caso di sperimentazione monocentrica)

### A. IDENTIFICAZIONE DELLA SPERIMENTAZIONE

#### A.1 Versione CTA valutata

1.0

##### A.1.1 Note

##### A.1.2 Numero EudraCT

2020-001803-17

#### A.2 Titolo completo della sperimentazione

Studio in aperto di Fase 2/3 a braccio singolo, volto a valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica, e l'efficacia di remdesivir (GS-5734) in partecipanti dalla nascita a < 18 anni di età affetti da COVID-19

##### A.3.1 Codice del protocollo

GS-US-540-5823

##### A.3.2 Versione del protocollo

Original

##### A.3.3 Data del protocollo

29/05/2020

### B. IDENTIFICAZIONE DEL COMITATO ETICO (CE) ISTITUITO AI SENSI DEL D.M. 8 FEBBRAIO 2013

#### B.1 Denominazione del CE

COMITATO ETICO DELL'ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE " LAZZARO SPALLANZANI " IRCCS

##### B.2.1 Nome del Presidente

CINZIA

##### B.2.2 Cognome del Presidente

CAPORALE

#### B.3 Indirizzo del CE

VIA PORTUENSE 292

#### B.4 Numero di telefono

0655170711

#### B.5 Numero di fax

065594221

#### B.6 E-mail

cristina.costa@inmi.it

<b>C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE COORDINATORE (SE STUDIO MONOCENTRICO, DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE)</b>	
<b>C.1 Nome</b> Comitato	
<b>C.2 Cognome</b> Etico	
<b>C.3 Centro clinico</b> INMI 'L.SPALLANZANI' - IRCCS	
<b>C.4 Indirizzo del centro clinico</b> VIA PORTUENSE, 292	
<b>C.5 Reparto</b> -	
<b>D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA</b>	
<b>D.1 Data di ricezione della domanda nella forma prescritta</b> 08/06/2020	
<b>D.2 Data di ricezione di informazioni integrative (ove applicabile)</b>	
<b>D.3 Modulo di domanda (Appendice 5)</b>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>D.4 Documentazione riportata nel modulo di domanda</b>	<input checked="" type="checkbox"/>

E. ELEMENTI VALUTATI (SELEZIONARE NA NEI CASI IN CUI L'INFORMAZIONE NON SIA APPLICABILE)				
<b>E.1 Dati di qualità del medicinale sperimentale</b>				
E.1.1 Le informazioni e i dati necessari a supportare la qualità dell'IMP sono adeguati				<input checked="" type="checkbox"/>
E.1.2 Il promotore ha documentato che i prodotti in sperimentazione saranno preparati gestiti e conservati nel rispetto delle Norme di Buona Fabbricazione (GMP) applicabili				<input checked="" type="checkbox"/>
E.1.2.1 Eventuali elementi critici riscontrati				
<b>E.2 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia</b>				
E.2.1 Esistono presupposti solidi e rilevanti che giustificano l'avvio dello studio				<input checked="" type="checkbox"/>
E.2.1.1 Eventuali elementi critici riscontrati				
<b>E.3 Dati clinici</b>				
E.3.1 Esistono presupposti solidi e rilevanti che giustificano l'avvio dello studio (non applicabile per studi di fase I e II)	NA	<input type="checkbox"/>	Sì	<input checked="" type="checkbox"/>
E.3.2 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				<input checked="" type="checkbox"/>
E.3.2.1 Eventuali elementi critici riscontrati				
<b>E.4 Protocollo</b>				
E.4.1 Gli obiettivi sono coerenti con il razionale scientifico				<input checked="" type="checkbox"/>
E.4.2 Il disegno dello studio è pertinente e rilevante				<input checked="" type="checkbox"/>
E.4.3 Sono stati esaminati i seguenti aspetti				
E.4.4 Mancanza del gruppo di controllo	NA	<input type="checkbox"/>	Sì	<input checked="" type="checkbox"/>
E.4.5 Disegno in aperto	NA	<input type="checkbox"/>	Sì	<input checked="" type="checkbox"/>
E.4.6 Assenza di randomizzazione	NA	<input type="checkbox"/>	Sì	<input checked="" type="checkbox"/>
E.4.7 Uso del placebo quale gruppo di controllo	NA	<input checked="" type="checkbox"/>	Sì	<input type="checkbox"/>
E.4.8 Disegno di equivalenza o di non inferiorità	NA	<input checked="" type="checkbox"/>	Sì	<input type="checkbox"/>
E.4.9 Lo schema di trattamento con l'IMP risulta adeguato (via di somministrazione dosaggio e posologia durata della terapia)				<input checked="" type="checkbox"/>
E.4.10 Il trattamento di controllo e lo schema di trattamento sono giustificati	NA	<input checked="" type="checkbox"/>	Sì	<input type="checkbox"/>
E.4.11 I criteri di inclusione/esclusione sono appropriati chiari e ben definiti				<input checked="" type="checkbox"/>
E.4.12 Gli esami le visite e le procedure previste (specie se invasive) sono idonei a verificare gli effetti del trattamento				<input checked="" type="checkbox"/>
E.4.13 La misura di esito primaria è clinicamente rilevante o correlabile a una misura clinicamente rilevante	NA	<input type="checkbox"/>	Sì	<input checked="" type="checkbox"/>
E.4.14 I metodi per rilevare la misura di esito primaria risultano adeguati	NA	<input type="checkbox"/>	Sì	<input checked="" type="checkbox"/>
E.4.15 Il calendario previsto per la rilevazione dei parametri di efficacia è appropriato	NA	<input type="checkbox"/>	Sì	<input checked="" type="checkbox"/>
E.4.16 I parametri selezionati per la valutazione della sicurezza sono congrui				<input checked="" type="checkbox"/>
E.4.17 Il follow-up ha una durata sufficiente in relazione all'obiettivo dello studio				<input checked="" type="checkbox"/>
E.4.18 La dimensione campionaria è stata calcolata in funzione della misura di esito primaria dichiarata	NA	<input type="checkbox"/>	Sì	<input checked="" type="checkbox"/>
E.4.19 Il calcolo della dimensione campionaria è corretto in relazione alla potenza prevista per lo studio	NA	<input type="checkbox"/>	Sì	<input checked="" type="checkbox"/>
E.4.20 Il piano statistico di analisi dei dati è coerente rispetto agli obiettivi				<input checked="" type="checkbox"/>
E.4.21 La differenza attesa tra i trattamenti confrontati è significativa	NA	<input checked="" type="checkbox"/>	Sì	<input type="checkbox"/>
E.4.22 In caso di studio di equivalenza o di non inferiorità la differenza considerata non rilevante è sufficientemente ristretta ed accettabile	NA	<input checked="" type="checkbox"/>	Sì	<input type="checkbox"/>
E.4.23 Il protocollo è conforme alle linee guida EMA in materia	NA	<input checked="" type="checkbox"/>	Sì	<input type="checkbox"/>
E.4.23.1 Se sì al punto precedente specificarne i riferimenti:				

**E.4.24 Eventuali elementi critici riscontrati****E.5 Aspetti etici**

**E.5.1** Il promotore ha documentato che la sperimentazione verrà condotta in conformità ai principi etici che traggono la loro origine dalla Dichiarazione di Helsinki, e che rispetta le GCP e le disposizioni normative applicabili

☒

**E.5.2** 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

☒

**E.5.3** Il Comitato Etico e' giunto alla conclusione che i benefici previsti dalla sperimentazione terapeutici e in materia di sanità pubblica ne giustificano i rischi

☒

**E.5.4** 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

☒

**E.5.5** La ricerca su persone che non sono in grado di dare il loro consenso informato e' giustificata

NA

☐

Sì

☒

**E.5.6** Sono attesi possibili benefici diretti per il soggetto

NA

☐

Sì

☒

**E.5.7** Sono attesi possibili benefici per la collettività

NA

☐

Sì

☒**E.5.7.1 Eventuali elementi critici riscontrati****E.6 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato**

**E.6.1** Le informazioni per il paziente sono complete e comprensibili

☒

**E.6.2** Le procedure previste dal protocollo sono indicate in modo esauriente

☒

**E.6.3** I disagi e i rischi cui il paziente potrebbe essere esposto sono ben descritti

☒

**E.6.4** Le modalità di ottenimento del consenso sono ben esplicitate

☒

**E.6.5** Le modalità di coinvolgimento di volontari sani sono adeguate

NA

☒

Sì

☐

**E.6.6** Le misure adottate per la salvaguardia della privacy del soggetto e la tutela dei dati personali sono appropriate in accordo alla normativa vigente

☒

**E.6.7** Le modalità di informazione al medico curante sono corrette e complete

NA

☐

Sì

☒**E.6.7.1 Eventuali elementi critici riscontrati****E.7 Aspetti economici e informazioni relative a strutture e personale**

**E.7.1** Sono stati adeguatamente valutati gli elementi della proposta di contratto tra il promotore e il centro clinico

NA

☒

Sì

☐

**E.7.2** La copertura assicurativa garantisce un'adeguata tutela dei partecipanti

☒

**E.7.3** Gli importi le modalità di retribuzione o di compenso o di emolumenti di qualsiasi natura previsti dall'amministrazione di competenza per gli sperimentatori sono conformi alle norme vigenti adeguati rispetto all'impegno richiesto e non tali da costituire elemento determinante per la conduzione della sperimentazione

NA

☒

Sì

☐

**E.7.4** E' stata considerata la congruità dell'eventuale indennità per i volontari sani che non deve essere tale da costituire elemento determinante per la partecipazione alla sperimentazione

NA

☒

Sì

☐

**E.7.5** E' stata esaminata l'idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori

☒

**E.7.6** La struttura sanitaria dove si svolgerà lo studio e' appropriata

☒

**E.7.7** E' stato verificato che il promotore dichiara di garantire una corretta e rapida diffusione delle informazioni acquisite attraverso lo studio

☒**E.7.7.1 Eventuali elementi critici riscontrati**

F. DECISIONE DEL COMITATO ETICO						
<b>F.1 Parere unico favorevole</b>		Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	
<b>F.2 In caso di richiesta di parere su una sperimentazione non commerciale il CE ha accertato la sussistenza dei requisiti della normativa vigente</b>	NA	<input checked="" type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
<b>F.3 Parere unico non favorevole</b>		Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	
<b>F.4 Sperimentazione da condurre presso</b>						
<b>F.4.1 Stessa struttura</b>		Si	<input type="checkbox"/>	No	<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>F.4.2 Altra struttura</b>		Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	
<b>F.5 Numero di pazienti previsto nel centro</b>	6					
<b>F.6 Contributo lordo previsto dal promotore (per soggetto completato ove applicabile)</b>						
G. ASPETTI PARTICOLARI DELLO STUDIO CONSIDERATI NEL RILASCIO DEL PARERE UNICO FAVOREVOLE						
<p><b>G.1 Aspetti particolari dello studio considerati nel rilascio del parere unico favorevole</b></p> <p>Il Comitato approva con le seguenti condizioni e raccomandazioni. CONDIZIONI 1. Criteri di inclusione dello studio: in considerazione della modesta gravità clinica di questa patologia nella grande maggioranza dei pazienti in età pediatrica, appare importante definire meglio la popolazione in studio per la quale il rischio/beneficio possa essere accettabile, in quanto il solo ricovero è criterio aspecifico ed eterogeneo. I criteri di inclusione così come definiti potrebbero portare informazioni farmacocinetiche riferite principalmente ai pazienti con patologia non grave piuttosto che a una popolazione di pazienti in età pediatrica con sintomatologia respiratoria grave da COVID 19, che potrebbe presentare profili farmacocinetici peculiari e per la quale c'è bisogno con maggiore urgenza di produrre queste informazioni. Inoltre, i dati di efficacia derivati dallo studio potrebbero essere per lo stesso motivo di limitata rilevanza clinica. Andrebbero quindi esclusi dallo studio con maggiore accuratezza i pazienti con sintomatologia lieve, definendo meglio i criteri di inclusione basati ad esempio su: durata della febbre, presenza di polmonite o di gastroenterite grave, biomarcatori di infiammazione, facendo anche riferimento ad esempio alla definizione PIMS-TS (Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in children) elaborata da ECDC. Nei soggetti con comorbidità (ad esempio, cardiopatie congenite, fibrosi cistica, etc.), in considerazione del rischio di evoluzione sfavorevole, si potrebbe derogare ai suddetti criteri clinici. 2. Criteri di esclusione dello studio: dovrebbero essere esclusi tutti i neonati con patologie importanti (ad esempio, malformazioni congenite maggiori, patologie neurologiche). 3. Disegno dello studio e scelta dei dosaggi: oggi si utilizzano modelli matematici e simulazioni per tentare di ovviare alla semplicistica estrapolazione ponderale. Suscita perplessità la scelta del dosaggio del farmaco da somministrare ai neonati calcolato da una estrapolazione dei dati osservati solo su adulti. Appare comunque utile mantenere un approccio sequenziale, partendo dalla coorte 1 adolescenti, e solo dopo definire la dose da studiare nelle coorti successive (nel protocollo la dose è già definita a priori anche nelle coorti 2-5 sopra i 14gg di vita: 5 mg/kg il Giorno 1, seguito da RDV EV 2,5 mg/kg al giorno per un massimo di 10 giorni). L'analisi dovrebbe prevedere una stratificazione non solo per differenti fasce di età ma anche per differenti fasce di rischio clinico (cioè gruppi classificati in base all'età/peso, ma anche in base alla gravità dei sintomi). Il protocollo non affronta in modo adeguato il problema dei farmaci potenzialmente capaci di modificare il metabolismo del Remdesivir. Per quanto studi sistematici in uomo non siano stati condotti, osservazioni in vitro suggeriscono che il Remdesivir sia substrato per CYP-2C8, 2D6, per gli Organic Anion Transporting Polypeptides 1B1 (OATP1B1) e P-glycoprotein, mentre inibisce l'attività di 1B3, per BSEP, MRP4 e per NTCP. Scotomizzare nel disegno le eventuali possibili interazioni con farmaci in grado di influenzare tali attività enzimatiche, diversamente espresse a seconda delle età, lascia completamente inesplorato un aspetto di cruciale importanza clinica oltre che teorica. RACCOMANDAZIONI 4. Fattibilità dello studio: Andrebbe valutata attentamente in considerazione della bassa incidenza in età pediatrica. 5. Andrebbero precisati con maggiore accuratezza i criteri per definire la risposta clinica che comporta la possibilità di sospendere il farmaco al quinto giorno di trattamento, dopo i prelievi di PK. 6. C'è un errore nel termine prematuro che è per definizione un neonato con età gestazionale alla nascita &lt; 37 sett. e non ≥ 37 sett. O si toglie la dizione "prematuro" o si modifica il cut-off.</p>						

<b>H. MOTIVAZIONI DEL PARERE UNICO NON FAVOREVOLE</b>	
<b>H.1 Protocollo</b>	
H.1.1 Rilevanza della sperimentazione	<input type="checkbox"/>
H.1.2 Criteri di inclusione ed esclusione	<input type="checkbox"/>
H.1.3 Gruppo di controllo	<input type="checkbox"/>
<b>H.2 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato</b>	
H.2.1 Procedure per il reclutamento	<input type="checkbox"/>
H.2.2 Foglio informativo modulo per il consenso informato e procedure	<input type="checkbox"/>
H.2.3 Protezione dei dati personali e confidenzialita'	<input type="checkbox"/>
<b>H.3 Aspetti etici</b>	
H.3.1 Valutazione dei benefici e dei rischi prevedibili	<input type="checkbox"/>
H.3.2 Misure per minimizzare il dolore il disagio e la paura	<input type="checkbox"/>
H.3.3 Inclusione di persone incapaci di dare validamente il proprio consenso informato e altre popolazioni vulnerabili	<input type="checkbox"/>
H.3.4 Adesione alle norme di Buona Pratica Clinica	<input type="checkbox"/>
H.4.1 Idoneita' dello sperimentatore e dei suoi collaboratori	<input type="checkbox"/>
H.4.2 Adeguatezza della struttura sanitaria	<input type="checkbox"/>
H.4.3 Contratto tra promotore e centro clinico	<input type="checkbox"/>
H.4.4 Polizza assicurativa	<input type="checkbox"/>
H.4.5 Indennita' per i partecipanti allo studio	<input type="checkbox"/>
H.4.6 Indennita' per gli sperimentatori	<input type="checkbox"/>
H.4.7 Adempimenti degli obblighi amministrativi	<input type="checkbox"/>
<b>H.5 Altro</b>	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span>Si</span> <input type="checkbox"/> <span>No</span> <input type="checkbox"/> </div>
H.5.1 Se si al punto precedente specificare	
<b>I. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL PARERE UNICO NON FAVOREVOLE</b>	
<b>I.1 Descrizione delle motivazioni del parere unico non favorevole</b>	

**L. SEDUTA DEL COMITATO ETICO****L.1 Data della seduta**

21/07/2020

**L.2 Numero del registro dei pareri del CE**

177

**L.3 Componenti del CE presenti e qualifiche**

FABRIZIO PALMIERI - Clinico

ALBERTO CHIRIATTI - Medico di medicina generale territoriale

PATRIZIO PEZZOTTI - Biostatistico

LUCA STEARDO - Farmacologo

SILVIA MURACHELLI - Farmacista del servizio sanitario regionale

GIUSEPPE IPPOLITO - Direttore scientifico dell'Istituzione dove ha sede la sperimentazione (nel caso degli IRCCS)

PAOLO OLIVA - Medico legale

CAPORALE CINZIA - Esperto in bioetica

CATERINA DI VIGGIANO - Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alla sperimentazione

GIULIO MARIA CORBELLI - Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti

Flavia CICCOPIEDI - Esperto in materia giuridica e assicurativa

LUCIO CAPURSO - Clinico

ANTONIO CRISTAUDO - Clinico

**L.3.1 Sostituto permanente che ha partecipato alla seduta in vece del Direttore sanitario****L.4 Consulenti esterni presenti e qualifiche (ove applicabile)****L.5 Componenti del CE presenti che non hanno partecipato alla votazione (ove applicabile)****M. FIRMA DEL PRESIDENTE DEL COMITATO ETICO****M.1 Il Comitato Etico ha espresso il parere unico:****M.1.1 Verificata la sussistenza del numero legale essendo presenti membri n. \_\_\_\_**

13

**M.1.1.1 su n. \_\_\_\_**

14

**M.1.2 Tenuto conto di eventuali osservazioni ricevute dai comitati etici collaboratori****M.2 Data**

04/08/2020

**M.2 Nome****M.2.1 Cognome****M.3 Firma****M.4 Allega file**