

**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**

2.3

A.1.1 Note**A.1.2 Numero EudraCT**

2020-001517-21

A.2 Titolo completo della sperimentazione

Studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli su Baricitinib in pazienti con infezione da COVID-19

A.3.1 Codice del protocollo

I4V-MC-KHAA

A.3.2 Versione del protocollo

B

A.3.3 Data del protocollo

03/06/2020

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

C. IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE COORDINATORE (SE STUDIO MONOCENTRICO, DELLO SPERIMENTATORE PRINCIPALE)	
C.1 Nome Emanuele	
C.2 Cognome Nicastri	
C.3 Centro clinico INMI 'L.SPALLANZANI' - IRCCS	
C.4 Indirizzo del centro clinico VIA PORTUENSE	
C.5 Reparto Istituto Nazionale Malattie Infettive	
D. DOCUMENTAZIONE ESAMINATA	
D.1 Data di ricezione della domanda nella forma prescritta 11/08/2020	
D.2 Data di ricezione di informazioni integrative (ove applicabile)	
D.3 Modulo di domanda (Appendice 5)	<input checked="" type="checkbox"/>
D.4 Documentazione riportata nel modulo di domanda	<input checked="" type="checkbox"/>

E. ELEMENTI VALUTATI (SELEZIONARE NA NEI CASI IN CUI L'INFORMAZIONE NON SIA APPLICABILE)				
E.1 Dati di qualità del medicinale sperimentale				
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				
E.2 Dati di farmacologia non clinica e tossicologia				
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				
E.3 Dati clinici				
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				
E.4 Protocollo				
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 checked="" type="checkbox"/>	Sì	<input type="checkbox"/>
E.4.5 Disegno in aperto	NA	<input checked="" type="checkbox"/>	Sì	<input type="checkbox"/>
E.4.6 Assenza di randomizzazione	NA	<input checked="" type="checkbox"/>	Sì	<input type="checkbox"/>
E.4.7 Uso del placebo quale gruppo di controllo	NA	<input type="checkbox"/>	Sì	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	Sì	<input checked="" 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						
F.1 Parere unico favorevole		Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	
F.2 In caso di richiesta di parere su una sperimentazione non commerciale il CE ha accertato la sussistenza dei requisiti della normativa vigente	NA	<input checked="" type="checkbox"/>	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
F.3 Parere unico non favorevole		Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	
F.4 Sperimentazione da condurre presso						
F.4.1 Stessa struttura		Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	
F.4.2 Altra struttura		Si	<input type="checkbox"/>	No	<input checked="" type="checkbox"/>	
F.5 Numero di pazienti previsto nel centro						
5 (25 complessivi in Italia)						
F.6 Contributo lordo previsto dal promotore (per soggetto completato ove applicabile)						
8951 â€						
G. ASPETTI PARTICOLARI DELLO STUDIO CONSIDERATI NEL RILASCIO DEL PARERE UNICO FAVOREVOLE						
<p>G.1 Aspetti particolari dello studio considerati nel rilascio del parere unico favorevole</p> <p>Il Comitato approva con la raccomandazione di modificare nei criteri di esclusione la conta assoluta dei linfociti in $< 0,5 \times 10^9$ cellule/L e di aggiungervi il valore di Hb < 8 g/dL. Altresì, Il Comitato approva con le seguenti raccomandazioni relative al foglio informativo e modulo di consenso informato: (1) Si suggerisce l'uso di un font che faciliti la leggibilità. (2) Nella prima pagina una parte di testo in seconda persona, mentre il resto del documento usa il lei: uniformare tutto il documento con il lei. (3) A pag. 2, cancellare la frase "Avrà 1 possibilità su 2 di ricevere un trattamento piuttosto che l'altro dal momento che il placebo non è un trattamento e che le possibilità di ricevere l'uno o l'altro sono descritte subito dopo. (4) A pag. 3 c'è scritto "informazioni sul COVID-19 mentre è ormai posizione condivisa che COVID-19 (malattia da coronavirus) sia da declinare al femminile: pertanto, sostituire con "informazioni sulla COVID-19". (5) Da pag. 4 in poi, sostituire l'espressione - che compare più volte - "soggetti trattati con baricitinib" con "partecipanti (o persone) che hanno assunto baricitinib". In generale si suggerisce di limitare l'uso del termine "soggetti" specie se riferito a persone che prendono parte a studi clinici, preferendo il termine "partecipanti" che evidenzia il loro contributo (contro la passività del termine "soggetti"). (6) A pag. 5, eliminare il riferimento agli studi su animali nella frase "In uno studio condotto sugli animali, baricitinib era presente nel latte materno. Le donne che allattano non devono assumere baricitinib". (7) A pag. 6, riformulare la seguente frase: "Rischi associati al placebo - In qualsiasi momento nel corso dello studio, potrebbe avere una ricomparsa o un peggioramento della malattia se, come farmaco sperimentale, assume il placebo (una compressa di aspetto simile al farmaco sperimentale che non contiene alcuna sostanza medicinale)". Si suggerisce di modificare come segue: "Rischi associati al placebo - Il placebo è una compressa di aspetto simile al farmaco sperimentale che non contiene alcuna sostanza medicinale e non presenta quindi alcun rischio specifico. Tuttavia, se lei sarà assegnato casualmente a ricevere il placebo, la sua malattia potrebbe avere una ricomparsa o un peggioramento". (8) A pag. 8, l'affermazione "Al momento non esistono trattamenti approvati con indicazione per il trattamento della patologia COVID-19" contraddetta dalla approvazione di remdesivir avvenuta il 3 luglio scorso</p>						

H. MOTIVAZIONI DEL PARERE UNICO NON FAVOREVOLE	
H.1 Protocollo	
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"/>
H.2 Informazione dei soggetti e procedure per il consenso informato	
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"/>
H.3 Aspetti etici	
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"/>
H.5 Altro	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> </div>
H.5.1 Se si al punto precedente specificare	
I. DESCRIZIONE DELLE MOTIVAZIONI DEL PARERE UNICO NON FAVOREVOLE	
I.1 Descrizione delle motivazioni del parere unico non favorevole	

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

13/08/2020

L.2 Numero del registro dei pareri del CE

179/2020

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**

17/08/2020

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