

Adottata dal DIRETTORE GENERALE in data 14 GIU. 2017

OGGETTO: Autorizzazione studio dal titolo: "Studio di estensione, a lungo termine, in aperto, a dose flessibile, condotto con vortioxetina in bambini e adolescenti affetti da Disturbo depressivo maggiore (DDM) di età compresa fra 7 e 18 anni" Codice Protocollo: 12712A. Codice Eudract: 2008-005356-25. Responsabile: Prof. Alessandro Zuddas. Promotore/Sponsor: H. Lundbeck A/S U.O.: Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza P.O. A. Cao

Publicata all'Albo Pretorio dell'Azienda a partire da 15 GIU. 2017 per 15 giorni consecutivi e posta a disposizione per la consultazione

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

| | |
|--------------------------|---------------------------|
| IL DIRETTORE GENERALE | Dott.ssa Graziella Pintus |
| Coadiuvato dal | |
| Direttore Amministrativo | Dott.ssa Laura Balata |
| Direttore Sanitario | Dott. Vinicio Atzeni |

- SU** proposta della Direzione Sanitaria Aziendale
- PREMESSO** che con Deliberazione n. 753 del 24/09/2013 della Direzione Generale dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari è stato istituito il Comitato Etico Indipendente;
- VISTA** la documentazione tecnica inviata dal Promotore ai sensi della normativa vigente per la richiesta di sottomissione al Comitato Etico al fine di espressione di parere e per la successiva autorizzazione da parte dell'A.O. Brotzu;
- VISTO** l'allegato 2. 6 al verbale n. 12 della riunione del 23.06.2016 approvato con prescrizioni e poi l'allegato 2.29 al verbale della riunione del 20.07.2016 dei quali si allega copia al presente atto per farne parte integrale e sostanziale, con il quale il Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari ha approvato definitivamente lo studio indicato in oggetto;
- CONSIDERATO** che lo studio in oggetto potrà essere intrapreso solo a seguito di autorizzazione mediante atto deliberativo dell'A.O. Brotzu di Cagliari;
- RITENUTO** di dover autorizzare lo studio indicato in oggetto;
- CON** il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

DELIBERA

Per le motivazioni espresse in premessa:

- di provvedere all'autorizzazione dello studio: "Studio di estensione, a lungo termine, in aperto, a dose flessibile, condotto con vortioxetina in bambini e adolescenti affetti da Disturbo depressivo maggiore (DDM) di età compresa fra 7 e 18 anni" Codice Protocollo: 12712A. Codice Eudract: 2008-005356-25. Responsabile: Prof. Alessandro Zuddas. Promotore/Sponsor: H. Lundbeck A/S U.O.: Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza P.O. A. Cao

M.M. G

segue deliberazione n. 1189 del 14 GIU. 2017

- di dare atto che la presente Deliberazione non comporta ulteriori costi a valere sul bilancio aziendale;

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

Dott.ssa Laura Balata



IL DIRETTORE SANITARIO

Dott. Vinicio Atzeni



IL DIRETTORE GENERALE

Dott.ssa Graziella Pintus





AZIENDA
OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA
DI CAGLIARI

COMITATO ETICO INDIPENDENTE
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
P.O. San Giovanni di Dio: via Ospedale 54 – 09124 Cagliari
Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262
fax 0706092262

CAGLIARI, 27/06/2016

PROT. PG/2016/9022

ALLEGATO N° 2.6
al VERBALE N.12 della Riunione del 23 giugno 2016

COMITATO ETICO AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI CAGLIARI

*Comitato Etico Indipendente istituito con delibera N° 753 del 24/09/2013 della Direzione Generale della
Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari*

Il giorno 25 maggio 2016 alle ore 15,00 presso l'Aula della Direzione Medica del P.O. San Giovanni di Dio di Cagliari si è riunito il Comitato Etico Indipendente dell'Azienda Ospedaliero di Cagliari per esprimere il proprio parere etico motivato sulla richiesta di cui al punto 2.6 dell'ordine del giorno dal titolo:

Studio di estensione, a lungo termine, in aperto, a dose flessibile, condotto con vortioxetina in bambini e adolescenti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) di età compresa fra 7 e 18 anni

Codice Protocollo: 12712A

Codice EudraCT: 2008-005356-25

Responsabile della U.O.: Prof. Alessandro Zuddas

Responsabile della Sperimentazione: Prof. Alessandro Zuddas

Centro di Sperimentazione: Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza

Presidio Ospedaliero: Microcitemico

Promotore/Sponsor: H. Lundbeck A/S

CRO: ICON Plc

Struttura di appartenenza: AOB Cagliari

Verificata

la presenza del numero legale come da foglio firma allegato

Valutati i seguenti documenti:

1. Invio documentazione aggiuntiva 19/04/2016
2. Richiesta autorizzazione e parere unico CEC 11/04/2016
3. Lista delle autorità competenti 01/04/2016
4. Consenso EMA e Paediatric Committee con allegati 04/09/2015
5. Lettera di delega a ICON 07/10/2015
6. Lettera di creazione del DMC 08/02/2016
7. Appendice 5 firmata e lista 1a 19/04/2016
8. Nota informativa per maggiorenne e modulo di assenso informato V 1.0 08/02/2016
9. Nota informativa 12-17 anni e modulo di assenso informato V 1.0 08/02/2016
10. Nota informativa 7-11 anni e modulo di assenso informato V 1.0 08/02/2016
11. Nota informativa per genitori e modulo di assenso informato V 1.0 08/02/2016
12. ID card per il paziente V 1.0 14/10/2015
13. Lettera per il curante V 1.0 19/10/2015
14. PedsQL VAS Child 05/02/2016
15. BRIEF Questionario di valutazione comportamentale genitori 15/01/2016
16. BRIEF istruzioni genitore 14/12/2015
17. BRIEF Questionario di valutazione comportamentale self-report 14/12/2015
18. BRIEF istruzioni self-report 14/12/2015
19. CDRS-R 31/12/2015
20. CGAS 27/12/2013
21. CGII 3/11/2015
22. CGIS 4/11/2015

Sede Legale:

Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
via Ospedale, 54 - 09124 Cagliari
P.I. e C.F. 03108560925

Contatti:

Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

Web: www.aouca.it – www.aoucagliari.it

facebook.com/Aoucagliari

twitter.com/AOUCagliari

[Youtube: Aou Cagliari Tv](https://www.youtube.com/AouCagliariTv)



23. C-SSRS SLV bambino 17/12/2015
24. C-SSRS SLV adulto 17/12/2015
25. PAERS 11/02/2016
26. Scala di Tanner 15/12/2015
27. Magic cup-picture V 1.0 24/02/2016
28. Oraflo informative V 2.0 28/01/2016
29. Protocollo edizione 2.0 V 1.0 18/01/2016
30. Pagina di firma protocollo sponsor
31. Modello di dichiarazione sperimentatore
32. Pagina di firma protocollo sperimentatore
33. CRF 17-18/02/2016
34. Sinossi V 2.0 18/02/2016
35. IB V 12.0 14/01/2016
36. IMPD Dati qualità vortioxetina 26/10/2015
37. IMPD Dati non clinici di farmacologia e tossicologia vortioxetina 12/10/2015
38. IMPD Precedente sperimentazione clinica vortioxetina 12/10/2015
39. IMPD Valutazione del beneficio e del rischio vortioxetina 13/10/2015
40. Sperimentazioni in corso con lo stesso IMP 30/03/2016
41. Etichette
42. Certificato TSE per vortioxetina 23/10/2015
43. CV PI Zuddas 16/10/2015
44. Lista centri per l'esecuzione dello studio
45. Proposta di contratto 11/04/2016
46. Polizza ACE European Group Limited – ITCANQ11552 – 01/05/2016-31/07/2019
47. Ricevuta pagamento CE
48. Appendice 15 Zuddas 25/02/2016
49. ICON central lab services
50. Dichiarazione test di fotosicurezza 04/11/2015
51. Final letter SUSAR 26/02/2016

VERIFICATA

- a) l'adeguatezza delle motivazioni e le ipotesi della ricerca
- b) l'adeguatezza delle attese dello studio
- c) la correttezza dei criteri di analisi e di interpretazione dei risultati
- d) la proposta di analisi statistiche appropriate
- e) la trasparenza delle sponsorizzazioni ed i relativi aspetti economici
- f) la proprietà dei dati e la trasparenza dei risultati
- g) il rispetto dei diritti dei partecipanti alla ricerca per quanto concerne le informazioni sullo studio
- h) l'adeguatezza della tutela della privacy
- i) la possibilità di individuare un comitato scientifico che abbia la responsabilità della gestione/conduzione dello studio

CONSTATATO CHE

fa riferimento ai codici deontologici (in particolare alla revisione corrente della Dichiarazione di Helsinki e/o alle norme di Buona Pratica Clinica CEE secondo l'allegato 1 del DM 27/4/1992 e/o al DM 18/3/1998 e seguenti)

SI APPROVA CON PRESCRIZIONI

la richiesta in oggetto

La Segreteria Scientifica dopo attenta valutazione della documentazione relativa allo studio in esame esprime le seguenti notazioni:

Sede Legale:

Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari
via Ospedale, 54 - 09124 Cagliari
P.I. e C.F. 03108560925

Contatti:

Segreteria Tecnico Scientifica
tel. 0706092547 – 0706092262 fax 0706092262
Web: www.aouca.it/home/it/comitato_etico.page

Web: www.aouca.it – www.aoucagliari.it

[facebook.com/Aoucagliari](https://www.facebook.com/Aoucagliari)

twitter.com/AOUCagliari

Youtube: Aou Cagliari Tv



- 1) Numero soggetti in Italia: sarebbero 35 secondo la CTA form, 65 secondo la lettera d'intenti e il consenso informato
- 2) Criteri di inclusione:
 - Il paziente deve aver terminato lo studio 12709A o 12710A (visita 12, di completamento) subito prima dell'arruolamento nello studio di estensione
 - Il paziente ha ancora indicazione al trattamento a lungo termine con vortioxetina secondo il parere dell'investigatore

Negli studi 12709A e 12710A cui si fa riferimento sono previsti 4 bracci di trattamento della durata di 8 settimane, con vortioxetina a 10 mg, vortioxetina 20 mg, comparatore attivo fluoxetina e placebo: ci si chiede se sia etico che tutti i pazienti, indipendentemente dal braccio di trattamento e dalla loro risposta al trattamento, debbano essere arruolabili a ricevere vortioxetina a lungo termine solamente sulla base del parere dell'investigatore, con particolare riferimento a quelli trattati efficacemente con fluoxetina nelle 8 settimane precedenti.

- 3) Lo sperimentatore al momento dell'arruolamento in questo studio non verrà informato del trattamento che i suoi pazienti hanno ricevuto durante lo studio precedente 12709A o 12710A, e inizierà il trattamento con vortioxetina alla dose di 5 mg, da titolare dopo 2 giorni a 10 mg per tutti i pazienti provenienti dai 4 diversi bracci di trattamento.

Ci si chiede:

- L'eticità di iniziare per tutti indifferentemente il trattamento con Vortioxetina 5 mg considerato che:
 - o i pazienti trattati con vortioxetina 20 mg nello studio precedente sarebbero sottoposti a una significativa riduzione di dose nei primi giorni dello studio
 - o per la lunga emivita della fluoxetina (4-16 giorni per il metabolita attivo norfluoxetina), responsabile della persistenza del farmaco per 5-6 settimane dopo la sua interruzione, le linee guida consigliano particolare cautela durante lo switch a un altro antidepressivo, per consentire il wash out ed evitare sovrapposizioni terapeutiche (vortioxetina ha una emivita di eliminazione di 66 ore e le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte in circa 2 settimane).

Il Comitato Etico raccomanda inoltre il più intenso monitoraggio possibile nel tentativo di contenere i potenziali rischi.

Si precisa che il Prof. Alessandro Zuddas che ha presentato la sperimentazione, è uscito dall'aula al momento della votazione.

La valutazione scientifica della richiesta è stata spletata dalla Dott.ssa Erminia Stochino

Il parere sopra espresso s'intende limitato esclusivamente alle versioni citate in oggetto ed alla documentazione presentata ed espressamente citata. Ogni variazione allo stesso deve obbligatoriamente essere sottoposta al parere di questo CE, così come previsto dalle vigenti norme nazionali ed europee. Lo studio dovrà essere nuovamente sottoposto all'approvazione del CE dopo l'adeguamento alle prescrizioni richieste.

***"Si attesta che questo Comitato Etico è organizzato ed opera in conformità alla normativa vigente in Italia in materia di GCP-ICH, in osservanza a quanto previsto dall'allegato del D.M. 15/07/1997, dal D.M. 18/03/1998 e dal D.L. n. 211/2003" (Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali), nonché della Legge n. 189 del 08/11/2012 e del D.M. della Salute 08/02/2013.**

Si allega lista dei presenti e assenti e delle relative funzioni.

**Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja**



FOGLIO FIRME PRESENZE RIUNIONE COMITATO ETICO
23 giugno 2016

2.6) alle ore

Esame dello studio dal titolo: Studio di estensione, a lungo termine, in aperto, a dose flessibile, condotto con vortioxetina in bambini e adolescenti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) di età compresa fra 7 e 18 anni

Codice Protocollo: 12712A

Codice EudraCT: 2008-005356-25

Responsabile della U.O.: Prof. Alessandro Zuddas

Responsabile della Sperimentazione: Prof. Alessandro Zuddas

Centro di Sperimentazione: Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza

Presidio Ospedaliero: Microcitemico

Promotore/Sponsor: H. Lundbeck A/S

CRO: ICON Plc

Struttura di appartenenza: AOB Cagliari

PARERE: *di approvazione con riserve*

COMPONENTI EFFETTIVI DEL COMITATO ETICO

| Nominativo | Qualifica | Firma |
|---|---|--------------------|
| Prof. Ernesto d'Aloja | Presidente: Esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale | <i>[Signature]</i> |
| Dott. Pietro Greco | Vicepresidente: Clinico | <i>[Signature]</i> |
| Dott.ssa Luisa Cossu Giua | Rappresentante del volontariato o dell'associazionismo di tutela dei pazienti | <i>[Signature]</i> |
| Dott.ssa Caterina Chillotti | Farmacologo | <i>[Signature]</i> |
| Dott.ssa Maria Teresa Galdieri | Farmacista del SSN | <i>[Signature]</i> |
| Dott.ssa Francesca Ibba | Rappresentante dell'area delle professioni sanitarie interessata alle sperimentazioni | <i>[Signature]</i> |
| Dott. Sandro Loche | Clinico | <i>[Signature]</i> |
| Dott. Luigi Minerba | Biostatistico | <i>[Signature]</i> |
| Dott. Salvatore Pisu | Esperto in bioetica | <i>[Signature]</i> |
| Dott. Pier Paolo Pusceddu | Pediatra | <i>[Signature]</i> |
| Dott. Luigi Salvatore Giuseppe Serrelli | Sostituto permanente Direttore Sanitario AOU Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOU Cagliari) | <i>[Signature]</i> |
| Dott. Francesco Ronchi | Esperto di dispositivi medici | <i>[Signature]</i> |
| Dott. Francesco Scarpa | Medico di medicina generale | <i>[Signature]</i> |
| Dott. Tonio Sollai | Clinico | <i>[Signature]</i> |
| DIRETTORI SANITARI | | |
| Dott.ssa Marinella Spissu | Sostituto permanente Direttore Sanitario AOB di Cagliari (in relazione agli studi svolti nella AOB) | <i>[Signature]</i> |
| Segreteria Scientifica C.E.I. | Dott.ssa Caterina Chillotti - Farmacologa - responsabile Segreteria | <i>[Signature]</i> |
| Segretario verbalizzante | Sig. Giorgio Capra | <i>[Signature]</i> |

PROF. CARLO CARLASSI ESPERTO GENETICA



2.29

Riunione del 20/07/2016

Prot. PG/2016/10620

Cagliari, 25/07/2016

Oggetto: presa d'atto.

Studio di estensione, a lungo termine, in aperto, a dose flessibile, condotto con vortioxetina in bambini e adolescenti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) di età compresa fra 7 e 18 anni

Codice Protocollo: 12712A

Codice EudraCT: 2008-005356-25

Responsabile della U.O.: Prof. Alessandro Zuddas

Responsabile della Sperimentazione: Prof. Alessandro Zuddas

Centro di Sperimentazione: Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza

Presidio Ospedaliero: Microcitemico

Promotore/Sponsor: H. Lundbeck A/S

CRO: ICON Plc

Struttura di appartenenza: AOB Cagliari

Già discusso e approvato con prescrizioni al punto 2.6 dell'o.d.g. della riunione del 23/06/2016.

Le richieste formulate dal Comitato Etico nella riunione del 23/06/2016 sono state adempiute tramite l'invio della seguente documentazione integrativa:

1. Lettera di chiarimenti dello Sponsor del 18 Luglio 2016
2. Appendice 5 aggiornata 18 Luglio 2016

SI PRENDE ATTO

dell'adempimento alle richieste formulate e si dichiara lo Studio definitivamente
APPROVATO

Si ricorda che lo Sperimentatore è obbligato ad informare il CE sull'andamento della sperimentazione ogni sei mesi, con relazione scritta riportante il numero dei casi arruolati tramite compilazione dell'Allegato L della modulistica di questo CE (rapporto sullo stato di avanzamento D.M. 15 Luglio 1997). Lo Sperimentatore è inoltre tenuto ad informare lo scrivente CE dell'inizio e della conclusione della sperimentazione. Il parere sopra espresso s'intende limitato esclusivamente alle versioni ed alla documentazione presentata ed espressamente citata in oggetto. Ogni variazione allo stesso deve obbligatoriamente essere sottoposta al parere di questo CE, così come previsto dalle vigenti norme nazionali ed europee. Tutte le segnalazioni relative ad eventi avversi seri e inattesi, la conclusione dello studio ed ogni eventuale sua integrazione dovranno essere comunicati allo scrivente CE. **Lo studio potrà essere intrapreso solo a seguito della autorizzazione del Direttore Generale formalizzata da apposito atto deliberativo.** I farmaci per la sperimentazione dovranno essere consegnati esclusivamente per il tramite del Servizio di Farmacia dell'Azienda ospedaliera. Lo sperimentatore è tenuto ad interpellare in qualsiasi momento il CE ogni qual volta si renda necessaria una nuova valutazione etica.

*"Si attesta che questo Comitato Etico è organizzato ed opera in conformità alla normativa vigente in Italia in materia di GCP-ICH, in osservanza a quanto previsto dall'allegato del D.M. 15/07/1997, dal D.M. 18/03/1998 e dal D.L. n. 211/2003" (Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali), nonché della Legge n. 189 del 08/11/2012 e del D.M. della Salute 08/02/2013. Si allega lista dei presenti e assenti e delle relative funzioni.

Il Presidente
Prof. Ernesto d'Aloja