

Infermiere di ricerca

Il protocollo di ricerca



Dr. Monica Turazza

Negrar, 17 maggio 2017



Ospedale
Sacro Cuore Don Calabria
PRESIDIO OSPEDALIERO ACCREDITATO - REGIONE VENETO



Cancer Care Center

Numero Verde

800 143 143

Numero per la Cura del Tumore

Cosa rappresenta:
percorso da seguire in qualsiasi
forma di sperimentazione
pianificata che riguardi
prevenzione, diagnosi, trattamento
e che coinvolge pazienti/persona

Cosa fornisce:
informazioni sulla procedura più
appropriata da utilizzare in
determinate condizioni

Cosa permette:
estensione delle informazioni
ottenute da un «campione»
alla «pratica clinica»
(«from bench to bedside»)

**PROTOCOLLO
DI RICERCA**

Protocollo di ricerca

È il documento ufficiale che specifica:

- Motivazioni scientifiche della ricerca
- Metodologie di conduzione
- Metodologie di valutazione

È il documento ufficiale che deve consentire:

- Revisione critica e indipendente sia preventiva che in fase di valutazione dei risultati

È il documento ufficiale che deve rappresentare:

- Riferimento costante durante la ricerca
- Guida alla risoluzione dei problemi

Qualsiasi modifica al documento ufficiale o al consenso informato che possa interagire con l'intento scientifico, il disegno di studio, la sicurezza del soggetto o la sua protezione, è considerato un «EMENDAMENTO» e come tale DEVE essere riproposto al Comitato Etico per l'approvazione

Struttura del protocollo di ricerca

- **Titolo di ricerca**

(responsabile: scientifico, statistico, monitoraggio dei dati; co-sperimentatori)

- **Riassunto dello studio (sinossi)**
- **Introduzione e rationale**
- **Obiettivi**
- **Disegno dello studio**
- **Popolazione «target»**
- **Trattamento (tipo, dosi, tossicità)**
- **Criteri di valutazione della risposta**
- **Aspetti etici e modulistica sul consenso informato**
- **Considerazioni statistiche**
- **Responsabilità e politica di pubblicazione**
- **Studi ancillari**
- **Aspetti organizzativi**
- **Bibliografia**

Revised Clinical Study Protocol

Drug Substance	Olaparib (AZD2281)
Study Code	D081CC00006
Study Number	BIG 6-13, NSABP B-55
Edition Number	1
Date	14 March 2014

A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled multi-centre Phase III study to assess the efficacy and safety of olaparib versus placebo as adjuvant treatment in patients with germline *BRCA1/2* mutations and high risk HER2 negative primary breast cancer who have completed definitive local treatment and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy

Sponsor: AstraZeneca Ab, 151 85 Södertälje, Sweden

AstraZeneca Research and Development site representative

Anna Grocholowicz 18 March 2014
 Anna Grocholowicz Date
 Study Leader
 AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o. o.
 ul. Woloska 5
 02-675 Warszawa
 +48 22 54 15 540

This submission /document contains trade secrets and confidential commercial information, disclosure of which is prohibited without providing advance notice to AstraZeneca and opportunity to object.

The following Amendment(s) and Administrative Changes are included in this revised protocol:

Amendment No.	Date of Amendment	Local Amendment No.	Date of local Amendment
Administrative change No.	Date of Administrative Change	Local Administrative change No.	Date of local Administrative Change
1	14 March 2014		

Sponsor

Codice
IdentificativoTitolo della
ricercaRecapiti
utiliNumero progressivo e
data di stesura
(per distinguere le diverse versioni)

PROTOCOL SYNOPSIS

A randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled multi-centre Phase III study to assess the efficacy and safety of olaparib versus placebo as adjuvant treatment in patients with germline *BRCA1/2* mutations and high risk HER2 negative primary breast cancer who have completed definitive local treatment and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy

È il riassunto sintetico di tutto il protocollo (abstract)

In genere nella seconda pagina o alla fine

Deve almeno contenere:

- titolo
- eleggibilità (criteri di inclusione)
- disegno dello studio
- trattamento (eventuale)
- numerosità prevista
- obiettivi dello studio (primario e secondario)
- razionale

SINOSSI
(Facilita la consultazione)

Revised Clinical Study Protocol
Drug Substance Olaparib (AZD2281)
Study Code D081CC00006
Study Number BIG 6-13, NSABP B-55
Edition Number 1
Date 14 March 2014

1. INTRODUCTION

1.1 Background

1.1.1 Breast cancer and its treatment

1.2 Research hypothesis

1.3 Rationale for conducting this study

1.4 Benefit/risk and ethical assessment

Introduzione e rationale:

- **Patologia indagata**
- **Modalità di trattamento «standard» (pro/controllo)**
- **Ipotesi di ricerca utilizzando i dati disponibili in studi di fasi precedenti**
- **Ragioni che conducono a voler verificare un'ipotesi**
- **Rischi/benefici e valutazione etica**

2. STUDY OBJECTIVES

(esplicitato in maniera esaustiva)
**IL CALCOLO DELLA NUMEROSITA' DEL CAMPIONE DIPENDE
DAL PRIMO OBIETTIVO MISURABILE**

2.1 Primary objective

The primary objective is to assess the effect of adjuvant treatment with olaparib on Invasive Disease Free Survival (IDFS).

2.2 Secondary objectives

The secondary objectives of this study are:

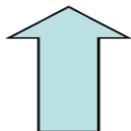
(quesiti correlati all'obiettivo primario)

Obiettivi:

- **Caratteristiche specifiche della malattia**
- **Le modalità di trattamento**
- **Il beneficio atteso**

DISEGNO DELLO STUDIO

FASE I



prima
dose
all'uomo

FASE II

FASE IIIA



domanda
di
registrazione

FASE IIIB



immissione in
commercio

FASE IV

TIPO

Osservazionale

(il ricercatore rimane estraneo agli eventi, si limita a osservarli)



Gruppi di
confronto



No:
descrittivo (singolo momento di osservazione)



Sì:
studio analitico (caso/controllo, coorte)
Più momenti di osservazione (retrospettivo,
prospettico)

Sperimentale

(il ricercatore applica un intervento e ne rileva gli effetti)



Non controllati



Controllati



- Non randomizzati
- **Randomizzati** (assegnazione casuale ad uno o l'altro gruppo)
- Prima/dopo
- Serie storiche

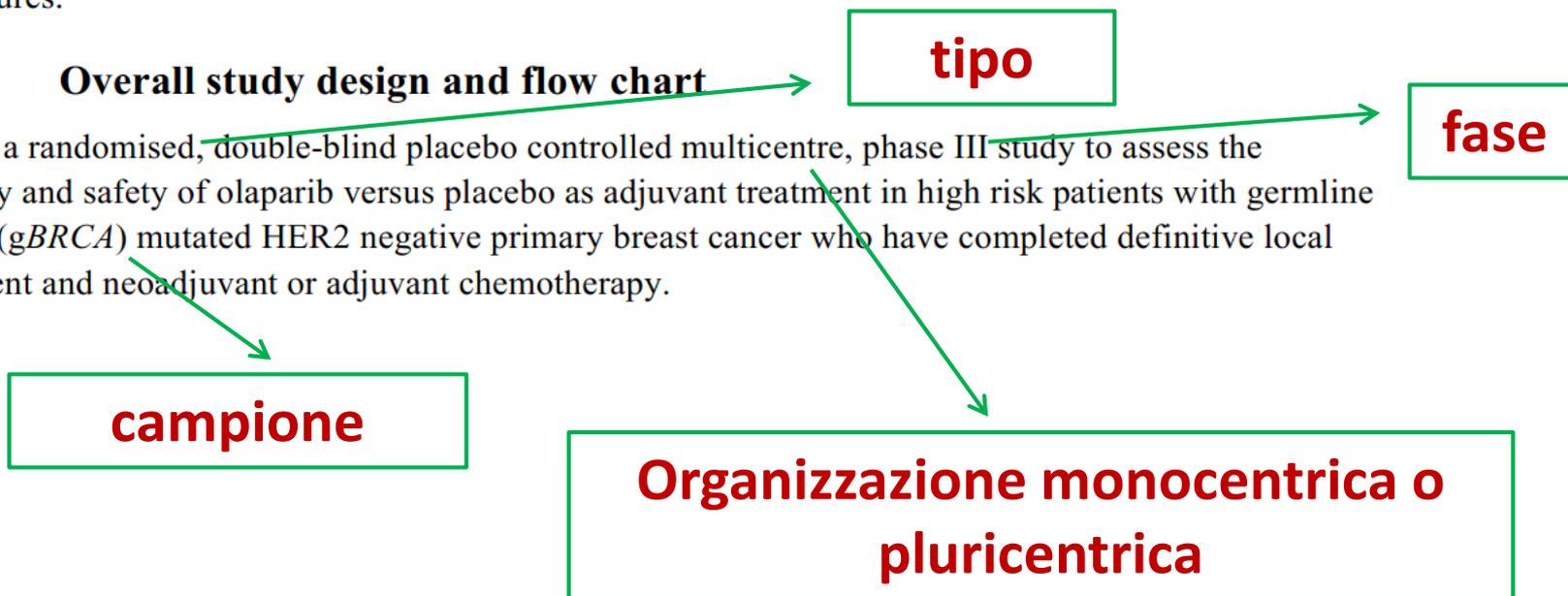
DISEGNO DELLO STUDIO

3. STUDY PLAN AND PROCEDURES

This Clinical Study Protocol has been subject to a peer review according to AstraZeneca standard procedures.

3.1 Overall study design and flow chart

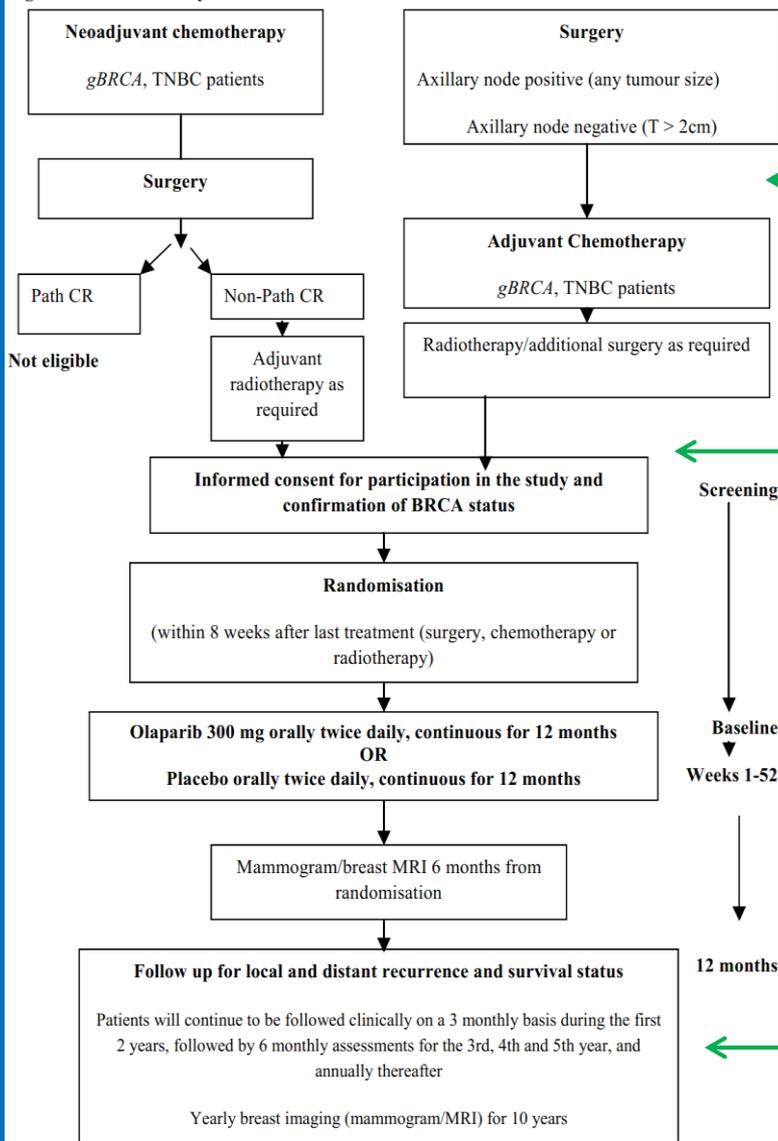
This is a randomised, double-blind placebo controlled multicentre, phase III study to assess the efficacy and safety of olaparib versus placebo as adjuvant treatment in high risk patients with germline *BRCA* (*gBRCA*) mutated HER2 negative primary breast cancer who have completed definitive local treatment and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy.



Tipo di disegno statistico utilizzato per creare i gruppi di confronto

«Flow chart»

Figure 1 Study Flow Chart



Popolazione in studio
Criteria di inclusione ed esclusione
basati su informazioni disponibili
al momento dell'inserimento

Firma consenso informato
(screening)

Inizio e durata del
trattamento

Durata del follow up ed esami
richiesti

CONSENSO INFORMATO

Modulo informativo e di consenso per il paziente dello studio, relativo all'analisi mutazionale di *BRCA1*,
Codice dello studio BIG 6-13, D081CC00006
Versione master, numero 1, data versione master 5 dicembre 2013
Numero versione locale 1.2 Data della versione locale 16 Giugno 2015

MODULO INFORMATIVO E DI CONSENSO PER IL PAZIENTE DELLO STUDIO, RELATIVO ALL'ANALISI MUTAZIONALE DI *BRCA1*

Titolo dello studio: studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo, multicentrico, di fase III per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di olaparib rispetto a placebo come trattamento adiuvante in pazienti con mutazioni germline del gene *BRCA1/2*, affetti da carcinoma mammario primitivo HER2 negativo ad alto rischio, che hanno completato il trattamento locale definitivo e la chemioterapia neoadiuvante o adiuvante

Codice dello studio BIG 6-13, D081CC00006 Iniziali del paziente

N. del centro: 4115 Codice di arruolamento

Le chiediamo di partecipare a una visita preliminare (pre-screening) per determinare l'idoneità a uno studio di ricerca clinica e di fornire quindi il Suo consenso a tale visita.

D081CC00006	Versione Informativa e	25
(BIG 6-13,	Manifestazione Del Consenso	
NSABP B-55)	Al Trattamento Dei Dati	Agosto
	Personali	2014

Informativa e Manifestazione Del Consenso Al Trattamento Dei Dati Personali

Studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo, multicentrico, di fase III per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di olaparib rispetto a placebo come trattamento adiuvante in pazienti con mutazioni germline del gene *BRCA1/2*, affetti da carcinoma mammario primitivo HER2 negativo ad alto rischio, che hanno completato il trattamento locale definitivo e la chemioterapia neoadiuvante o adiuvante

Codice Studio: BIG 6-13, D081CC00006

Centro No: 4115

Codice di arruolamento:

Nome e Cognome Paziente:

Foglio di informazione per il medico curante - Studio ICOS-ONE

Versione: 4.0 del 22/07/2013

LETTERA PER IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Oggetto: Studio clinico - ICOS-ONE

Prevenzione della cardiotoxicità da antracicline: uno studio multicentrico randomizzato che mette a confronto due strategie terapeutiche.

Al Medico di Medicina Generale del sig. _____

Egregio Dr / Gent.ma Dr.ssa

Il Suo Assistito ha dato il proprio consenso a partecipare allo studio in oggetto promosso

Il modulo del consenso informato deve essere:

- **Completo**
- **Linguaggio semplice, non tecnico**
- **Senza frasi potenzialmente coercive**
- **Su base volontaria**

DEVE ESSERE FIRMATO E DATATO DA PAZIENTE

Chi sono i referenti?

Di cosa tratta la ricerca?

Quali sono i risultati attesi?

Quali sono i disagi/problemi previsti?

C'è obbligo a partecipare?

Come sono trattati i dati personali?

E' vincolante l'adesione?

Table 2 Study Schedule – On treatment (Year 1)

Visit Number	2	3	4	5-9 (Every 4 weeks)	10-11 (Every 3 months (14 weeks))	Premature study treatment discontinuation ^h	Follow-up 30 days after last dose of study medication (all patients)
Week	0	2	4	8, 12, 16, 20, 24	38, 52		
Day	1	15	29				
Visit Window		±3d	±3d	±1 week	±2 week	±2 week	±2 week
Serum or urine pregnancy test for women of childbearing potential prior to 1st dose of study treatment	X ^a						
ECOG performance status	X ^b						
Vital signs	X ^b	X	X	X (weeks 12 and 24 only)	X	X	X
Haematology / clinical chemistry ^c	X ^b	X	X	X	X	X	X
Recurrent/new cancers assessment (includes physical exam ^d , clinical signs and symptoms)	X			X (weeks 12 and 24 only)	X	X	X
Mammogram/breast MRI (MRI preferred for patients younger than 50 yrs) ^e				X (week 24 only)			
Adverse Events	X	X	X	X	X	X	X

Table 3 Study Schedule - Follow-up Visits (Year 2 onwards)

Visit Number	Every 3 months (12-14 weeks)	Every 6 months (26 weeks)	Every 12 months (52 weeks)	Survival Follow-up Every 12 months (52 weeks)
Year	2	3,4,5	6-10	11+
Visit Window	±2 weeks	±4 weeks	±4 weeks	±4 weeks
Recurrent/new cancers assessment (includes physical exam, clinical signs and symptoms)	X	X	X	
Mammogram/breast MRI (MRI preferred for patients younger than 50 yrs) ^a	X (Month 18)	X (Months 30, 42, 54)	X (Months 66, 78, 90, 102, 114)	
Subsequent cancer therapy ^b	X	X	X	X ^e
Overall survival assessment				X ^e
EORTC QLQ-C30 ^e	X (Month 18 and 24)			
FACIT-Fatigue ^c	X (Month 18 and 24)			

«Steps» obbligati dal protocollo di ricerca:

- monitoraggio dei pazienti (tempistica, indagini richieste)
- criteri di valutazione della risposta

}
 modalità diagnostiche
 modalità di misurazione-”RECIST”

(Response Evaluation in Solid Tumors)

TRATTAMENTO

TIPO

Trattamento chirurgico: tecnica di intervento

Trattamento radiante: tipo di energie, sorgente, tempi di somministrazioni, frazionamento, campi da irradiare

Trattamento medico: per ogni farmaco da somministrare dovrà essere riportata la modalità di conservazione, la via di somministrazione, il dosaggio, la periodicità, il numero dei cicli, l'interferenza con altri medicinali

TOSSICITA'

Criteri di modifica delle dosi e dei tempi di somministrazione, criteri di sospensione del trattamento, scale da utilizzare per misurare l'intensità, modalità e tempistica degli effetti collaterali



Table 5 Management of Haematological Toxicity

Toxicity	Study treatment dose adjustment
CTCAE ^a gr 1-2	Investigator judgement to continue treatment or if dose interruption, this should be for a maximum of 4 weeks (6 weeks for haemoglobin recovery); appropriate supportive treatment and causality investigation
Repeat CTCAE ^a gr 1-2	Dose interruption until recovery to CTCAE gr 1 for a maximum of 4 weeks (6 weeks for haemoglobin recovery), and dose reduction to 250 mg b.i.d as first step and 200 mg b.i.d as second step
CTCAE ^a gr 3-4	Dose interruption until recovered to CTCAE gr 1 for a maximum of 4 weeks (6 weeks for haemoglobin recovery), and dose reduction to 200 mg b.i.d
Repeat CTCAE ^a gr 3-4	Discontinue study treatment

^a CTCAE Version 4 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

RACCOLTA E TRASMISSIONE DEGLI EVENTI AVVERSI attraverso l'invio di una scheda dedicata (SAE) entro 48 ore dal momento in cui si è venuti a conoscenza dell'evento, codificando il nesso causale tra evento e trattamento sperimentale in: «improbabile», «possibile», «probabile», «certo».

The EORTC QLQ-C30 comprises 30 questions designed for all cancer types. Questions can be grouped into the following scales:

- 5 multi-item functional scales (physical, role, emotional, cognitive and social)
- 3 multi-item symptom scales (fatigue, pain, nausea vomiting)
- A 2-item global QoL scale
- 5 single items assessing the following common cancer symptoms:
 - dyspnoea,
 - loss of appetite,
 - insomnia,
 - constipation,
 - diarrhoea
- 1 item on the financial impact of the disease.

6.5.3 Administration of PRO questionnaires

FACIT-Fatigue and EORTC QLQ-C30 questionnaires will be collected during the screening period after eligibility confirmed but prior to randomisation at 4 weeks, 12 months (52 weeks), 18 months and 24 months following

6.4 Safety

The Principal Investigator is responsible for ensuring that all staff involved in the study is familiar with the content of this section.

9.2 Training of study site personnel

Before the first patient is entered into the study, an AstraZeneca/BIG/NSABP/partners will review and discuss the requirements of the Clinical Study Protocol and related documents with the investigational staff and also train them in any study specific procedures and the WBDC.

The Principal Investigator will ensure that appropriate training relevant to the study is given to all of these staff, and that any new information relevant to the performance of this study is forwarded to the staff involved.

The Principal Investigator will maintain a record of all individuals involved in the study (medical, nursing and other staff).

Adverse Events based on signs and symptoms

All AEs spontaneously reported by the patient or reported in response to the open question from the study personnel: 'Have you had any health problems since the previous visit/you were last asked?', or revealed by observation will be collected and recorded in the eCRF.

Adverse Events based on examinations and tests

The reporting of laboratory/vital signs/ECG abnormality

Adverse Events based on laboratory tests

Time period for collection of adverse events

Adverse Events will be collected from time of signature of informed consent* throughout the treatment period up to and including the 30-day follow-up period. All ongoing and any new AEs/SAEs identified during the 30 calendar days follow up period after the last dose of study medication must be followed to resolution. After any interim analysis, any ongoing AEs/SAEs need to be unlocked and followed for resolution.

ASPETTI ORGANIZZATIVI

Condivisione del protocollo con tutto il team
Preparazione in anticipo delle visite
Coinvolgimento di data manager, staff infermieristico, segreteria

DISPONIBILITA' Di
PAZIENTI/PERSONE

RUOLI
OPERATIVITA'
RESPONSABILITA'
STRUTTURA

Preparazione dei
documenti

Preparazione di invio di materiale
in caso di revisione centralizzata

Programmazione degli esami
richiesti dal protocollo secondo
tempi e modalità scritte



1984 *HER2* gene is cloned²
 1985 HER2 protein found to be overexpressed in breast tumours³

1987 *HER2/neu* gene identified¹

1989-1992 HER2 overexpression associated with more aggressive phenotype⁴

1993-1995 Anti-HER2 monoclonal mouse antibody humanised: trastuzumab⁶

Herceptin clinical trials begin

From bench to bedside...
 the trastuzumab "story"

11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial

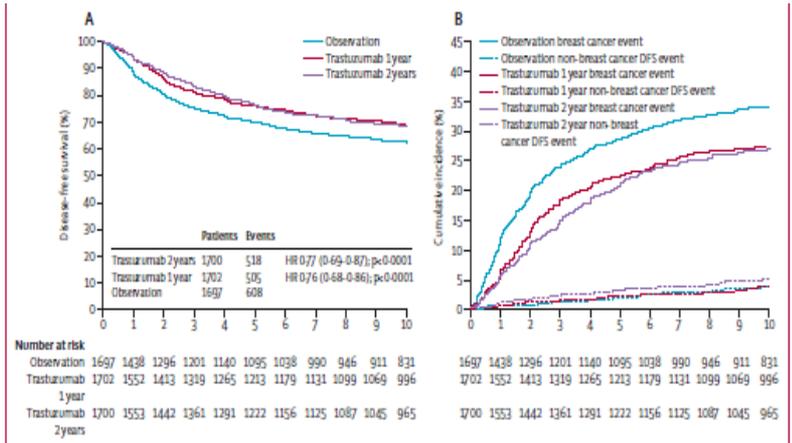


David Cameron, Martine Piccart-Gebhart, Richard D Gelber, Marion Procter, Aron Goldhirsch, Evandro de Azambuja, Gilberto Castro, Michael Untch, Ian Smith, Luca Gianni, Jose Baselga, Nedad Al-Sokaff, Sabine Lauer, Eleanor McFadden, Brian Leyland-Jones, Richard Bell, Mitch Dowsett, Christian Jackisch, for the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team

Interpretation 1 year of adjuvant trastuzumab after chemotherapy for patients with HER2-positive early breast cancer significantly improves long-term disease-free survival, compared with observation. 2 years of trastuzumab had no additional benefit.

Methods HERA (BIG 1-01) is an international, multicentre, open-label, phase 3 randomised trial of 5102 women with HER2-positive early breast cancer, who were enrolled from hospitals in 39 countries between Dec 7, 2001, and June 20, 2005. After completion of all primary therapy (including, surgery, chemotherapy, and radiotherapy as indicated), patients were randomly assigned (1:1:1) to receive trastuzumab for 1 year (once at 8 mg/kg of bodyweight intravenously, then 6 mg/kg once every 3 weeks) or for 2 years (with the same dose schedule), or to the observation group. Primary endpoint is disease-free survival, and analyses are in the intention-to-treat population. Hazard ratios (HRs) were estimated from Cox models, and survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method. Comparison of 2 years versus 1 year of trastuzumab is based on 366-day landmark analyses. This study is registered with ClinicalTrials.gov (NCT00045032).

EU/US approval:
 HER2-positive EBC³



Infermiere di ricerca

Il protocollo di ricerca



Dr. Monica Turazza

Negrar, 17 maggio 2017



Ospedale
Sacro Cuore Don Calabria
PRESIDIO OSPEDALIERO ACCREDITATO - REGIONE VENETO



Cancer Care Center

Numero Verde

800 143 143

Numero per la Cura del Tumore