

67

Non
estratta

Prova Pratica 3

Ogni candidato ha a disposizione un elaborato estratto da un protocollo di ricerca e un foglio contenente la traccia di una SINOSSI.

Il candidato dovrà consultare il protocollo a sua disposizione per completare la SINOSSI con le informazioni richieste, se disponibili.

Prova 3

PROTOCOLLO

STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO MULTICENTRICO

Titolo dello studio	Cost of Illness delle ferite difficili in Italia: uno studio su real world data
Codice del Protocollo:	COI
Versione del Protocollo:	1.1
Data:	9 novembre 2022
Promotore:	Ospedale Nostra Signora del Forte – Verona
Centro Coordinatore:	Ospedale Nostra Signora del Forte – Verona
Sperimentatore Principale:	Dott. Alberto Neri, U.O.C. di Chirurgia Generale, Ospedale Nostra Signora del Forte – Verona
Responsabile scientifico analisi economica	<i>Prof. Giulio Conte, Facoltà di Economia, Università dei Colli - Verona</i>
Altri Sperimentatori:	<i>Dott. Silvio Bianchi, U.O.C. di Chirurgia Generale, Ospedale Nostra Signora del Forte - Verona</i>

Lista Centri Satellite

Nome Centro	Azienda Ospedaliera Santa Maria - Napoli
Nome Centro	Ospedale Sacro Padre - Bari
Nome Centro	Ospedale delle Sorelle – Matera

63

Background e razionale

Nella definizione di ferita difficile vengono incluse le lesioni cutanee che implicano una perdita di tessuto e una scarsa propensione alla guarigione spontanea. La cronicità che caratterizza queste affezioni ha una ricaduta sulla salute del paziente e sulla gestione dello stesso da parte del SSN, traducendosi inoltre in una spesa economica rilevante. In Italia si stima che due milioni di persone siano affette da ferite difficili, nei reparti di lungodegenza un paziente su cinque è affetto da tale patologia. La spesa per la gestione di questi pazienti ammonta a circa 1 miliardo di euro l'anno, distribuiti tra l'acquisto delle medicazioni, la necessità di personale qualificato (esperti in "wound care") e la degenza in ospedale.

Ad oggi non esiste, comunque, uno studio di *Cost of Illness (CoI)* che abbia stimato i costi associati al trattamento delle ferite difficili in Italia.

Obiettivi dello studio

- 1) Stimare la spesa relativa al trattamento dei pazienti con ferite difficili in Italia
- 2) Descrivere il consumo di risorse per il trattamento dei pazienti con ferite difficili in termini di giornate di degenza, assistenza farmaceutica, procedure chirurgiche e mediche, esami di diagnostici e di laboratorio

Disegno dello studio

Studio retrospettivo multicentrico

Setting

La popolazione di riferimento è rappresentata da tutti i pazienti con diagnosi di ferite difficili ospedalizzati nei centri coinvolti nello studio:

- Azienda Ospedaliera Santa Maria - Napoli
- Ospedale Sacro Padre - Bari
- Ospedale delle Sorelle - Matera

Q. C. A. - U. N.
v

fo

Popolazione in studio

- Criteri di inclusione
- Pazienti dimessi dai centri partecipanti allo studio tra il 1° gennaio 2021 e il 31 dicembre 2021 con diagnosi di:
 - Ferite traumatiche
 - Amputazione con moncone aperto
 - Deiscenze di sternotomie
 - Lesioni da pressione
 - Ferite chirurgiche

Criteri di esclusione

- Età < 18 anni
- Ulcere neoplastiche
- Ustioni
- Ferite chirurgiche chiuse
- Addome aperto

Esiti dello studio

Primario

- Spesa ospedaliera a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per il trattamento delle ferite difficili

Secondari

- Spesa ospedaliera a carico del SSN per il trattamento delle ferite difficili, stratificata per caratteristiche del paziente (diagnosi, età, sesso e presenza di comorbidità) e tipologia di trattamento
- Consumo di risorse per il trattamento dei pazienti con ferite difficili in termini di giornate di degenza, assistenza farmaceutica, procedure chirurgiche e mediche, esami di diagnostici e di laboratorio, stratificato per caratteristiche del paziente (diagnosi, età, sesso e presenza di comorbidità) e tipologia di trattamento

fo

JK

Variabili

- Data di nascita
- Sesso
- BMI
- Diagnosi
- Data di ricovero
- Data di dimissione
- Trasferimento in terapia intensiva (sì/no)
- Giornate di degenza in terapia intensiva
- Re-ricovero (sì/no, data di ricovero, data di dimissione)
- Trattamento della/e ferita/e
- Procedure mediche
- Procedure chirurgiche
- Numero di sbrigliamenti
- Farmaci (descrizione e quantità)
- Esami diagnostici (descrizione e numero)
- Esami di laboratorio (descrizione e numero)
- Presenza/assenza al baseline delle seguenti comorbidità o condizioni:
 - Stato di fumatore
 - Malnutrizione (Prognostic Nutritional Index)
 - Immunosoppressione (assunzione di steroidi sistemici o altri farmaci immunosoppressori, infezione da HIV, pregresso trapianto d'organo, trattamento chemioterapico, neutropenia)
 - Diabete mellito
 - Insufficienza venosa degli arti inferiori
 - Arteriopatia periferica
 - Neuropatia periferica
 - Malattia respiratoria (BPCO/Asma)
 - Scompenso cardiaco
 - Insufficienza renale
 - Connettivite
 - Assunzione di anticoagulanti

JK

72

Bias

I possibili bias di selezione saranno minimizzati includendo tutti i pazienti dimessi dai centri coinvolti nello studio nel periodo di arruolamento.

I possibili bias di informazione saranno minimizzati prevenendo la raccolta dati tramite una apposita scheda excel con domande a risposta chiusa e, laddove possibile, modalità di risposta predefinite.

Dimensione del campione

Data la natura dello studio (descrittivo e non comparativo) non è stato operato alcun dimensionamento del campione

Procedura di arruolamento

I pazienti che rientrano nei criteri di inclusione verranno invitati a partecipare allo studio tramite contatto telefonico per la successiva acquisizione del consenso informato.

Procedura di follow-up

Lo studio retrospettivo non prevede un periodo di *follow-up*.

Le informazioni di interesse, relative al consumo di risorse, saranno riferite al periodo di degenza ospedaliera.

Gestione dei dati

Raccolta dei dati

I dati verranno raccolti direttamente dai centri, mediante un template di raccolta dati generato ad hoc, nel quale verranno inserite oltre alle caratteristiche demografiche dei pazienti (data di nascita e sesso), informazioni relative alla patologia, alla presenza di comorbidità, all'assistenza ospedaliera, al trattamento farmaceutico e all'assistenza specialistica ambulatoriale e di laboratorio.

I pazienti verranno selezionati dal database dei dimessi da ciascun centro partecipante nel periodo di studio. I dati necessari per la compilazione del template verranno desunti dalle cartelle cliniche e non sarà necessaria alcuna raccolta di dati aggiuntiva.

Non verranno richiesti dati clinici o di efficacia dei trattamenti, la tipologia di trattamenti sarà utilizzata esclusivamente per la stratificazione dei soggetti.

Il numero di prestazioni effettuate verrà utilizzato esclusivamente per la valorizzazione dell'assistenza in termini di costi diretti a carico del SSN.

del Regolamento europeo n. 679/2016 (GDPR) e del D. Lgs. N. 196/2003 ("Codice in materia di protezione dei dati personali"), come novellato dal D.Lgs. 101/2018.

La procedura di anonimizzazione dei dati verrà effettuata dai singoli centri.

Handwritten notes and signatures at the bottom of the page.

Piano statistico

La spesa a carico del SSN verrà stimata analizzando il consumo di risorse sanitarie durante la degenza ospedaliera.

La valorizzazione dell'assistenza avverrà considerando i prezzi relativi alla fornitura dei farmaci alla struttura ospedaliera e le tariffe di rimborso regionali previste per le ospedalizzazioni e per le prestazioni specialistiche ambulatoriali e di laboratorio. A ciascun paziente verrà associato un costo derivante dalla somma delle prestazioni effettuate nel corso della degenza.

Lo studio prevede una analisi descrittiva delle caratteristiche demografiche e del percorso assistenziale dei pazienti inclusi nello studio. Le variabili categoriche verranno descritte tramite frequenze e percentuali, mentre le variabili continue mediante statistiche di sintesi (media, deviazione standard, range, mediana, differenza interquartile).

Aspetti amministrativi

Finanziamenti dello studio

Non sono previsti finanziamenti.

Considerazioni etiche

Lo studio, non interventistico, verrà condotto secondo il protocollo di studio, in conformità ai principi della Buona Pratica Clinica, della Dichiarazione di Helsinki e nel rispetto delle normative vigenti.

Acquisizione del consenso informato e trattamento dei dati

Ai pazienti sarà richiesto di esprimere il proprio consenso alla partecipazione allo studio e al trattamento dei dati personali e sensibili.

Conflitto di interessi

Gli interessi finanziari degli sperimentatori saranno indicati dagli sperimentatori per ciascun sito di studi

Handwritten notes and signatures at the bottom right of the page, including the letters "NR" and some illegible scribbles.

76

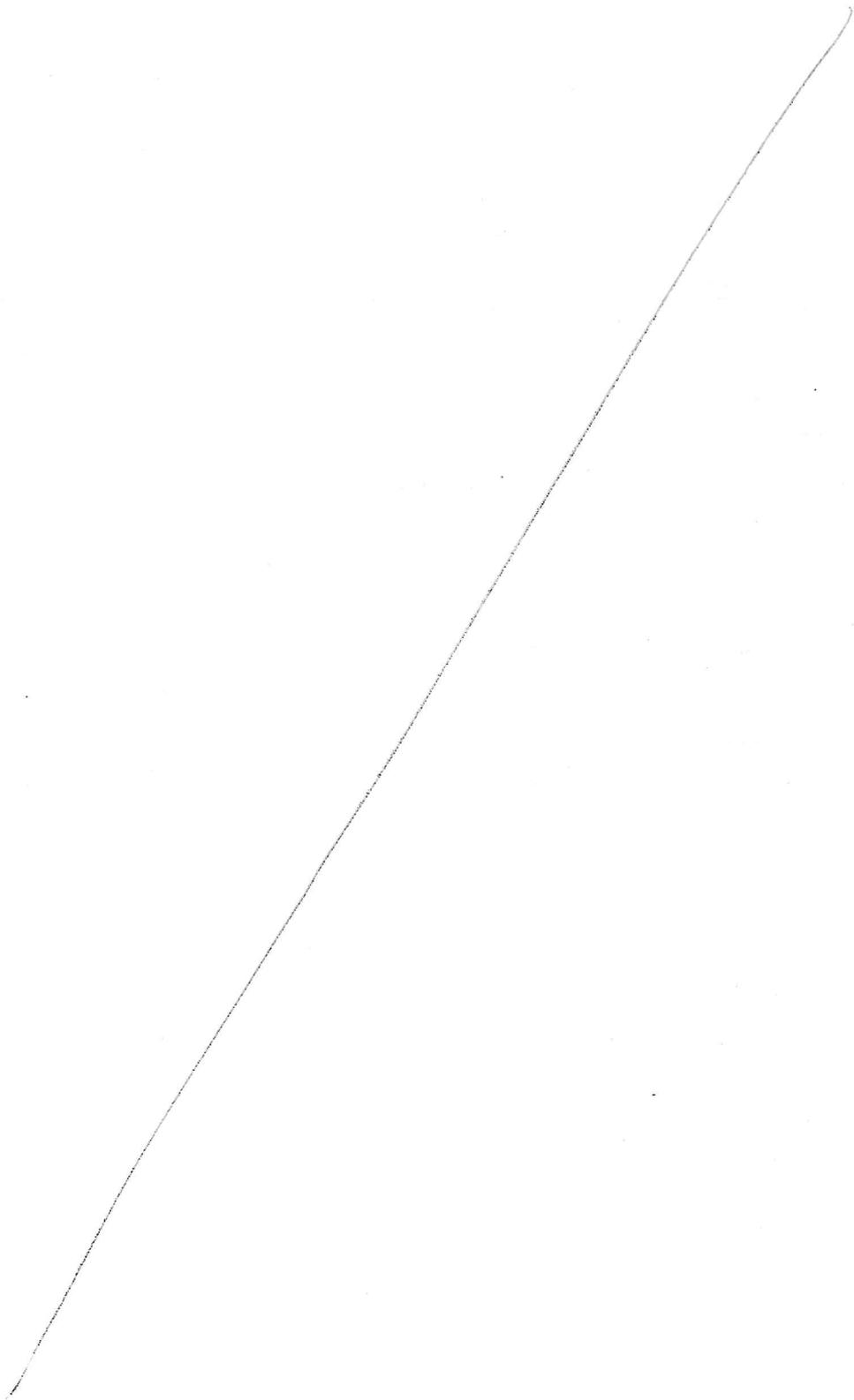


Prova 3

SINOSSI

TITOLO:
SPERIMENTATORE PRINCIPALE:
PROMOTORE: CENTRO COORDINATORE: CENTRI SATELLITE:
SCOPO DELLA RICERCA:
DISEGNO DELLO STUDIO:
POPOLAZIONE IN STUDIO:
NUMERO SOGGETTI:
OBIETTIVO PRIMARIO OBIETTIVI SECONDARI

Handwritten signatures and notes at the bottom right of the page.



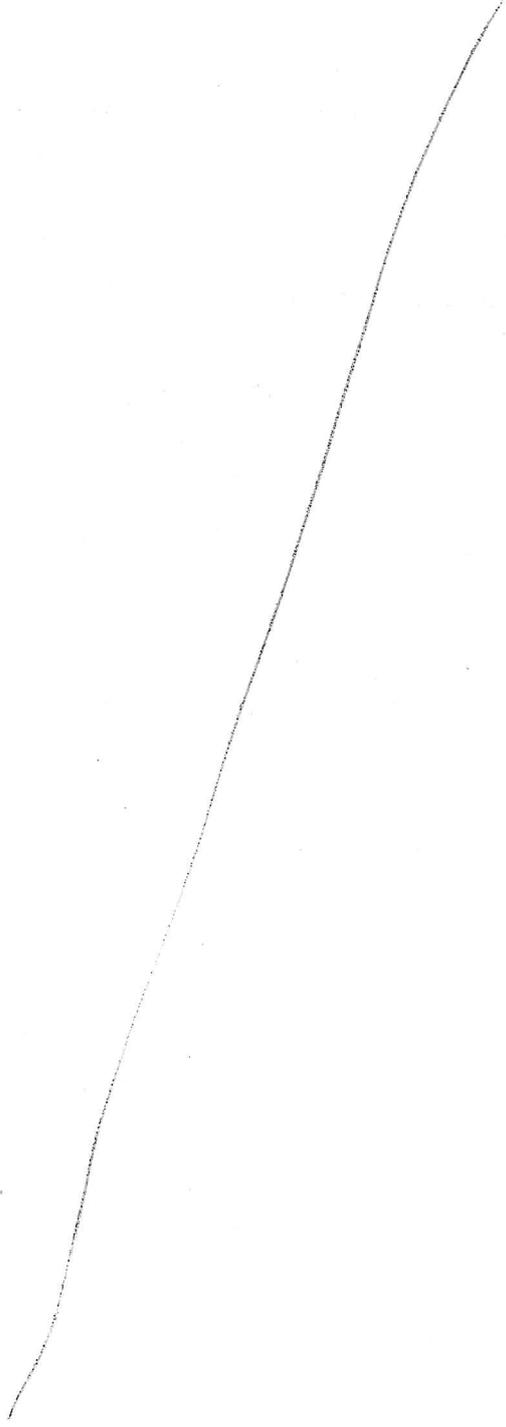
NON
estratta

Prova Pratica 2

Ogni candidato ha a disposizione un elaborato estratto da un protocollo di ricerca e un foglio contenente la traccia di una SINOSSI.

Il candidato dovrà consultare il protocollo a sua disposizione per completare la SINOSSI con le informazioni richieste, se disponibili.

n
o
110
o



Prova 2

STUDIO DI FASE II DI MODULAZIONE DI BIOMARCATORI IN SOGGETTI CON POLIPO ADENOMATOSO DEL COLON CON ESTRATTO DI MIRTILLO E ESTRATTO DI CURCUMA

Promotore

Ospedale santa Maria,
Via San Francesco 14, Genova

Sperimentatore Principale:

Prof. Mario Verdi
Direttore S.C. Oncologia Medica
Ospedale Santa Maria,
Via San Francesco 14, Genova

1.0 LISTA DEGLI INVESTIGATORI DEL CENTRO COORDINATORE

Mario Verdi	Responsabile del progetto Direttore S.C. Oncologia Medica, Ospedali Santa Maria, Genova
Marco Polline	Co-Responsabile del progetto Direttore S.C. Gastroenterologia, Ospedali Santa Maria, Genova
Roberto Foglio	Ricercatore di Laboratorio Direttore, S.C. Anatomia Patologica, Ospedali Santa Maria, Genova

2.0 LISTA DEI CENTRI PARTECIPANTI E LORO CO-INVESTIGATORI

Matteo Carta	Sperimentatore Responsabile (PI) Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologica, IRCCS San Giovanni, Roma
Fabio Casolari	Sperimentatore Responsabile (PI) Divisione di Endoscopia Digestiva, AOU Marcelline, Bari

7X

3.0 INTRODUZIONE E RAZIONALE

Il colon-retto è, nei paesi occidentali, la seconda sede di insorgenza tumori. Il cancro del colon-retto (CCR) rappresenta il secondo tumore maligno per incidenza e mortalità (1) e costituisce un dispendio significativo in termini di costi sociali ed economici.

Il CCR è una malattia multifattoriale con circa il 75% di casi sporadici. I principali fattori di rischio sono l'età, la familiarità, la presenza di polipi adenomatosi (PA) del colon, la poliposi diffusa e la presenza di particolari condizioni ereditarie (HNPCC, FAP).

Un crescente numero di studi indica nell'attivazione infiammatoria del microambiente tumorale una delle prime cause della progressione del CCR.

L'efficacia dei NSAID (farmaci antinfiammatori non steroidei) nella prevenzione del CCR suggerisce il concetto che l'infiammazione possa svolgere un ruolo cruciale nello sviluppo di questi tumori (2-3). A seguito del processo infiammatorio, infatti, vengono prodotti diversi metaboliti reattivi dell'ossigeno (ROS: "Reactive Oxygen Species") ed è oggi noto che lo stress ossidativo può contribuire significativamente allo sviluppo del cancro, in particolare del CCR (4-6).

[.....]

Scopo dello studio

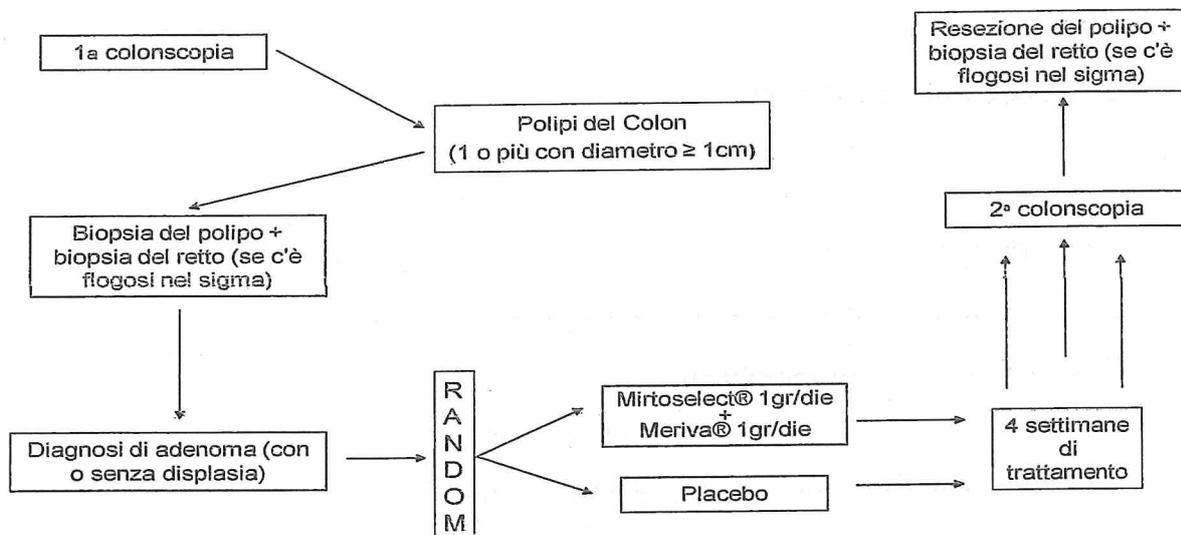
Lo studio si propone di verificare se l'associazione di 2 integratori alimentari, in forma di estratti botanici standardizzati, con dimostrate proprietà di modulazione nel processo di progressione del cancro al colon, è in grado di diminuire l'attivazione di β -catenina in PA. Questo nasce dal presupposto che l'iperattivazione del segnale di β -catenina viene considerato uno degli eventi più precoci nella sequenza di cambiamenti genetici che avvantaggiano lo sviluppo del cancro al colon (11).

3

9
201
00

4.0 DISEGNO DELLO STUDIO

Studio randomizzato, preoperatorio, in doppio cieco, placebo-controllato.



Soggetti con polipo di probabile natura adenomatosa al colon-retto, verranno sottoposti, durante colonscopia, a biopsia del polipo e del tessuto sano del retto (o del sigma in presenza di infiammazione al retto che ne renda impossibile la biopsia). Dopo conferma istologica di PA e dei criteri di eleggibilità, i pazienti verranno randomizzati ad uno dei due gruppi di trattamento in studio. Dopo quattro settimane di trattamento verrà effettuata la seconda colonscopia con ectomia del polipo e biopsia del retto (o sigma in presenza di infiammazione al retto che ne renda impossibile la biopsia).

La determinazione dei biomarcatori tissutali necessari alla verifica delle ipotesi in studio verrà eseguita sul tessuto adenomatoso e normale da biopsia rettale prelevati al tempo zero e sull'adenoma asportato e sul tessuto biotico dopo 4 settimane di trattamento. I biomarcatori circolanti verranno dosati al tempo zero e alla fine del trattamento.

78

5.0 POPOLAZIONE IN STUDIO

Saranno inclusi in studio un totale di 100 soggetti, con uno o più polipi adenomatosi del colon-retto, con diametro ≥ 1 cm.

8.1 Criteri di inclusione

- 1 Età > 18 anni e ≤ 75 anni;

8.2 Criteri di esclusione

- 1 Presenza di polipi iperplastici e adenomi serrati;
- 2 Pregresso cancro coloretale;
- 3 Presenza di tessuto carcinomatoso nell'adenoma;
- 4 Assunzione di farmaci sperimentali o integratori alimentari a base di mirtillo o curcumina nei 15 giorni precedenti l'arruolamento;
- 5 Ogni altro fattore che, a discrezione dello sperimentatore, possa controindicare l'arruolamento in studio.

78

78
78
78
78
78

FB

6.0 OBIETTIVI

9.1 Obiettivo primario

Valutare gli effetti del trattamento sulla riduzione di β -catenina nel tessuto adenomatoso.

9.2 Obiettivi secondari

1. Valutare gli effetti del trattamento su:

- danno ossidativo e infiammatorio attraverso la valutazione delle modificazioni di espressione IHC di Nuclear Factor- $K\beta$ (NFK β);
- proliferazione cellulare (indice di marcatura di Ki-67),
- espressione tissutale del sistema EGFRs;

7.0 PROCEDURE DELLO STUDIO

7.1 Durata dello studio

Data inizio dello studio: Maggio 2015

I soggetti verranno arruolati in 18 mesi, si prevede quindi una durata totale dello studio di 24 mesi, inclusa la determinazione dei SEB (surrogate end-point biomarkers) l'analisi statistica e la stesura del report finale.

Lo studio si considera concluso quando l'ultimo soggetto arruolato avrà effettuato la visita di follow-up dopo un anno dal termine del trattamento sperimentale.

7.2 Screening

Entro il mese precedente la randomizzazione dovranno essere garantiti:

- firma del consenso informato scritto;
- verifica eleggibilità: valutazione dei criteri di inclusione/esclusione.
- esami ematochimici e/o strumentali;
- colonscopia con valutazione della presenza di polipo adenomatoso ≥ 1 cm e prelievo del materiale bioptico necessario alle determinazioni tissutali;

La preparazione dei pazienti per la colonscopia deve prevedere l'utilizzo di phospholax e non di PEG (polietilenglicole), sostanza con presunto effetto antiproliferativo.

Handwritten signatures and initials at the bottom right of the page.

84

8.0 RACCOLTA DATI E PIANO DI MONITORAGGIO

8.1 Raccolta dati e procedure di monitoraggio

I dati dello studio saranno raccolti tramite una scheda raccolta dati (CRF) cartacea che dovrà essere inviata via Fax al Data Center del centro coordinatore. Le CRF dovranno essere inviate entro 5 giorni lavorativi dall'effettuazione delle visite. I controlli sulla ricezione delle CRF saranno effettuati dal Data Center del centro coordinatore a cicli regolari nel corso dello studio. I monitoraggi saranno effettuati secondo tale piano:

- apertura del centro in teleconferenza (SIV) e concomitante invio degli integratori
- visita al centro dopo circa 6 mesi (\pm un mese) dall'inserimento del primo paziente
- visita di chiusura del centro al termine dello studio.

Saranno effettuati monitoraggi telefonici periodici al fine di verificare il corretto inserimento dei dati in CRF.

È responsabilità del ricercatore del centro satellite preparare e mantenere adeguate e precise le CRF per ogni soggetto arruolato nello studio. Tutte le CRF devono essere completate per assicurare un'interpretazione accurata dei dati, dovrà essere usata una penna a sfera nera per assicurare la chiarezza della trascrizione dei dati sulla CRF. Nel caso sia necessaria una correzione, le informazioni che devono essere modificate non devono essere sovrascritte. Le informazioni corrette dovranno essere trascritte accanto al valore precedente con il motivo della correzione, siglato e datato dalla persona autorizzata.

S. R. S. V.

82

9.0 CRITERI DI FINE STUDIO

Dopo 4-6 settimane di trattamento i pazienti termineranno il trattamento e dopo che tutti e 100 i soggetti saranno randomizzati l'arruolamento sarà chiuso. Lo studio sarà considerato terminato quando il centesimo paziente avrà effettuato la visita di follow-up.

9.1 Discontinuazione prematura di un soggetto

I soggetti che, per le più diverse ragioni, non completeranno il periodo di trattamento verranno classificati come usciti anticipatamente dallo studio.

Alcuni possibili motivi per l'uscita anticipata includono:

1. Arruolamento inappropriato;
2. Evento avverso;
3. Motivazioni personali: un paziente potrà ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento e per qualsiasi motivazione.

83

10.0 METODI STATISTICI

10.1 Disegno statistico e calcolo del campione

Endpoint primario dello studio è la differenza nei valori di β -catenina [valore dopo il trattamento - valore prima del trattamento].

I dati di un nostro precedente trial sulla stessa popolazione in studio (Studio APAC) ci permettono di fare alcune assunzioni: si assume una media basale di espressione della β -catenina nel tessuto adenomatoso pari a 25% (deviazione standard=35) e una correlazione fra valori basali e finali di β -catenina pari a circa 0.9. Fatte queste assunzioni, utilizzando un modello ANCOVA (aggiustando quindi l'analisi per i valori basali di β -catenina), con 50 soggetti per braccio, per un totale di 100 soggetti, si avrà una potenza dell'85% di osservare una differenza media fra i due bracci pari al 10%, nei livelli di espressione di β -catenina nel tessuto adenomatoso. Il calcolo del campione tiene conto di un 10% di soggetti persi al follow-up e di un errore alfa a 2 code pari al 5%.

ser
papa
S

86



Prova 2

SINOSI

TITOLO:		
SPERIMENTATORE PRINCIPALE:		
PROMOTORE: CENTRO COORDINATORE: CENTRI SATELLITE:		
SCOPO DELLA RICERCA:		
DISEGNO DELLO STUDIO:		
POPOLAZIONE IN STUDIO:		
NUMERO SOGGETTI:		
OBIETTIVO PRIMARIO OBIETTIVI SECONDARI		
INIZIO STUDIO	DURATA ARRUOLAMENTO	DURATA TOTALE STUDIO

Handwritten notes and signatures at the bottom of the page, including a large signature and some illegible scribbles.

