

**DETERMINA DEL DIRETTORE DELLA  
AREA VASTA N. 5**

**N. 1402/AV5 DEL 13/11/2018**

**Oggetto: Presa d'atto emendamento Studio SAFFO, svolto presso l'U.O. di Neurologia di Area Vasta n. 5.**

**IL DIRETTORE DELLA  
AREA VASTA N. 5**

- . . . -

**VISTO** il documento istruttorio, riportato in calce alla presente determina, dal quale si rileva la necessità di provvedere a quanto in oggetto specificato;

**RITENUTO**, per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di adottare il presente atto.

**- D E T E R M I N A -**

- Di prendere atto della comunicazione di emendamento sostanziale, da Fullcro srl, relativamente allo Studio SAFFO, autorizzato con Determina del Direttore di AV5 n. 253 del 28/2/2018, svolto presso l'U.O. di Neurologia di Area Vasta n. 5;
- di dare atto che la presente determina non è sottoposta a controllo regionale, ai sensi dell'art. 4 della Legge 412/91 e dell'art. 28 della L.R. 26/96 e s.m.i.;
- di dare atto che dal presente provvedimento non deriva alcun onere finanziario a carico dell'Area Vasta n. 5;
- di trasmettere il presente atto, per quanto di competenza alla Fullcro srl, al Comitato Etico dell'ASUR ed al Dr. Roberto Gobbato, Responsabile Scientifico dello Studio Clinico.

**IL DIRETTORE DI AREA VASTA 5  
(Dr. Cesare Milani)**

La presente determina consta di n. 12 pagine di cui n. 9 pagine di allegati che formano parte integrante della stessa.

**- DOCUMENTO ISTRUTTORIO -****U.O.C. URP E QUALITA'****Riferimenti Normativi**

- Decreto Legislativo n. 211 del 24/06/2003, ad oggetto: “Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all’applicazione della buona pratica clinica nell’esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”;
- Decreto del Ministero della Salute del 12/05/2006, ad oggetto “Requisiti minimi per l’istituzione, l’organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali”;
- Decreto Legislativo n. 200 del 6/11/2007, ad oggetto: “Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l’autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali”;
- Legge n. 189 del 8/11/2012 (c.d. Riforma Balduzzi), ad oggetto: “Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute”;
- Delibera di Giunta Regione Marche n.244 del 20/3/2017, ad oggetto: “Disposizioni concernenti i Comitati Etici della regione Marche, revoca della n.1104 del 29/9/2014 “DL n. 158/2012 Disposizioni concernenti il Comitato Etico regionale (CER) delle Marche”;
- Determina del Direttore n. 422/AV5 del 30/03/2017 dell’Area Vasta 5 ad oggetto: “Approvazione e recepimento del Regolamento di Area vasta per la gestione delle sperimentazioni cliniche”.

**Motivazioni**

Il Decreto del Ministero della Salute del 12.5.2006 detta disposizioni in merito ai requisiti minimi per l’istituzione, l’organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Con Delibera di Giunta Regione Marche n.244 del 20/3/2017 si è provveduto all’istituzione del Comitato Etico regionale (CER) delle Marche.

Con Determina del Direttore n. 422/AV5 del 30/03/2017, è stato adottato il Regolamento dell’Area Vasta 5, per la gestione delle sperimentazioni cliniche e relativo alle modalità e livelli di responsabilità connessi alla gestione degli studi clinici, anche da un punto di vista amministrativo-contabile, dalla fase autorizzatoria fino alla conclusione degli stessi.

Con Determina del Direttore di AV5 n. 253 del 28/2/2018, venne autorizzato lo svolgimento dello Studio clinico SAFFO, condotto dal Dr. Roberto Gobbato, Dirigente Medico dell’U.O. di Neurologia dello Stabilimento Ospedaliero di Ascoli Piceno, in collaborazione con Fullcro srl, che, con lettera prodotta in data 8/8/2018, ha sottoposto al CERM ed al P.I. dott. Gobbato, proposta di Emendamento Sostanziale relativo alla sperimentazione in parola.

Il Comitato Etico, nella seduta del 18/10/2018, ha comunicato, con lettera prot. ASUR 30043/25/10/2018, avvenuta valutazione con conseguente espressione di parere favorevole all'emendamento dello studio in oggetto.

Per le considerazioni sopra esposte,

### **SI PROPONE**

- Di prendere atto della comunicazione di emendamento sostanziale, da Fullcro srl, relativamente allo Studio SAFFO, autorizzato con Determina del Direttore di AV5 n. 253 del 28/2/2018, svolto presso l'U.O. di Neurologia di Area Vasta n. 5;
- di dare atto che la presente determina non è sottoposta a controllo regionale, ai sensi dell'art. 4 della Legge 412/91 e dell'art. 28 della L.R. 26/96 e s.m.i.;
- di dare atto che dal presente provvedimento non deriva alcun onere finanziario a carico dell'Area Vasta n. 5;
- di trasmettere il presente atto, per quanto di competenza alla Fullcro srl, al Comitato Etico dell'ASUR ed al Dr. Roberto Gobbato, Responsabile Scientifico dello Studio Clinico.

**Il Responsabile dell'Istruttoria**  
(Dr.ssa Sonia Izzi)

**Il Responsabile del Procedimento**  
( Massimo Lauri)

**Il Dirigente**  
**U.O.C. URP e Qualità**  
(Dott. Massimo Esposito)

### **ATTESTAZIONE DEL DIRIGENTE /RESPONSABILE DELL'U.O. ECONOMICO FINANZIARIA**

Il sottoscritto, vista la dichiarazione espressa dal Responsabile del Procedimento, attesta che il presente atto non comporta oneri a carico del Budget.

**U.O.C. Attività Economiche e Finanziarie**  
**Il Funzionario incaricato**  
(Dr.ssa Luisa Polini)

**- ALLEGATI -**

- N. 1 emendamento alla convenzione

## EMENDAMENTO 2 AL PROTOCOLLO di STUDIO CLINICO "SAFFO"

**Titolo del protocollo:** Detection of Silent Atrial Fibrillation aFter Ischemic StrOke (SAFFO) Guided by Implantable Loop Recorder. Multicentre Italian Trial Based on Stroke Unit network with paired Cardio-Arrhythmology Units (Italian Neurocardiology Unit Network).

**Versione del protocollo da emendare:** 2 del 15/01/2016

**Emendamento numero:** 2

**Versione del protocollo emendata:** 3 del 23/05/2018

### Sponsor e Sperimentatore coordinatore:

Prof. Danilo Toni  
Associate Professor of Neurology  
Director of Emergency Stroke Unit and Neurology  
Policlinico Umberto I Hospital, Rome  
Dept. of Human Neuroscience  
Sapienza University of Rome

Viale del Policlinico 155  
00161 Rome, Italy  
[danilo.toni@uniroma1.it](mailto:danilo.toni@uniroma1.it)

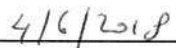
**Co-sponsor and Scientific Responsible:** AIAC Associazione Italiana di aritmologia e cardiostimolazione, che si avvale di AIAC Servizi, che svolgerà l'attività organizzativa a supporto della Sperimentazione clinica. AIAC ritiene essenziale il supporto di AIAC Servizi per l'espletamento dei servizi qualificati. Responsabile scientifico dello Studio Saffo per AIAC è il Prof. Stefano Strano.  
Email: stefano.strano@uniroma1.it

### Approvato dallo Sponsor e centro coordinatore:

**Prof. Danilo Toni**

  
\_\_\_\_\_


Firma

  
\_\_\_\_\_

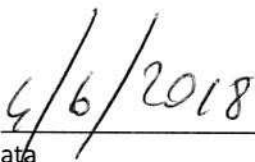
Data

### Approvato dal Responsabile Scientifico:

**Prof. Stefano Strano**

  
\_\_\_\_\_

Firma

  
\_\_\_\_\_

Data

## INTRODUZIONE

Al punto 5 del protocollo, POPOLAZIONE DELLO STUDIO, sono riportati i criteri di inclusione dello studio che appaiono essere eccessivamente restrittivi rispetto all'obiettivo primario e ai principali obiettivi secondari. Il Promotore ritiene quindi che un emendamento di tali criteri di inclusione, e dei criteri di esclusione ad essi correlati, basato sulle argomentazioni qui di seguito riportate, non inficerà la valutazione delle ipotesi di studio e la correttezza metodologica dello stesso e ne migliorerà la fattibilità implementando in particolar modo le potenzialità di arruolamento dei pazienti.

Insieme a tali modifiche, vengono corretti alcuni refusi, inseriti degli aggiornamenti e allineata la flow chart.

## ELENCO DELLE MODIFICHE AL PROTOCOLLO

### Modifica n. 1:

Pag 1: SPONSOR AND COORDINATING INVESTIGATOR

È cambiata l'affiliazione:

*Prof. Danilo Toni*  
*Associate Professor of Neurology*  
**Director of Comprehensive Stroke Unit**  
*Policlinico Umberto I Hospital, Rome*  
**Dept. of Neurology and Psychiatry**  
*Sapienza University of Rome*  
*Viale del Policlinico 155*  
*00161 Rome, Italy*

Cambia in:

*Prof. Danilo Toni*  
*Associate Professor of Neurology*  
**Director of Emergency Stroke Unit and Neurology**  
*Policlinico Umberto I Hospital, Rome*  
**Dept. of Human Neuroscience**  
*Sapienza University of Rome*  
*Viale del Policlinico 155*  
*00161 Rome, Italy*

### Modifica n.2:

Pag 2 e 3, EXECUTIVE COMMITTEE, STERRING COMMITTEE, ADJUDUCTAION COMMITTEE

Vengono aggiornati nomi e affiliazionii dei membri dei diversi committee

### **Executive Committee**

*Prof. Domenico Inzitari (FI)*

# ALBO PRETORIO

*Professor of Neurology  
Careggi Hospital  
University of Florence, Florence*

*Dr. Svetlana Lorenzano (RM)  
Dept. of Neurology and Psychiatry  
Policlinico Umberto I Hospital, Rome, Sapienza University of Rome  
Viale del Policlinico 155 00161 Rome, Italy svetlana.lorenzano@uniroma1.it*

*Prof. Danilo Toni (RM)  
Associate Professor of Neurology  
Director of Comprehensive Stroke Unit  
Policlinico Umberto I Hospital, Rome  
Dept. of Neurology and Psychiatry  
Sapienza University of Rome Viale del Policlinico 155 00161 Rome, Italy danilo.toni@uniroma1.it*

*Dr. Fabrizio Ammirati (RM)  
Direttore UOC cardiologia  
Ospedale GB Grassi - Asl RM d*

*Dr. Maurizio Landolina (PV)  
Director of Electrophysiology and Cardiac Pacing Unit      Viale Camillo Golgi 19 27100 Pavia, Italy  
elettrofisiologia@smatteo.pv.it  
Cardio-Thorax-Vascular Dept.  
Fondazione Policlinico San Matteo, IRCCS,  
Pavia*

*Prof. Stefano Strano, (RM)      Viale del Policlinico 155  
Aggregate Professor of Internal Medicine      00161 Rome, Italy      Director      Day      Service      of  
Cardioangiology,      stefano.strano@uniroma1.it  
Policlinico Umberto I Hospital, Rome  
Dept. of Heart and Great Vessels "A. Reale"  
Sapienza University of Rome*

*Steering Committee*

# ALBO PRETORIO

*Luigi Padeletti (FI) (Chairman)*

*Andrea Zini (MO)*

*Claudio Baracchini (PD)*

*Maurizio Melis (CA)*

*Maurizio Paciaroni (PG)*

*Paolo Bovi (VE)*

*Giuseppe Boriani (BO)*

*Gian Luca Botto (CO)*

*Stefano Favale (BA)*

*Fiorenzo Gaita (TO)*

*Maurizio Lunati (MI)*

## **Adjudication Committee**

### **Endpoint aritmologico**

*Tommaso Sanna (RM)*

*Debora Di Maggio (CE)*

*Giuseppe Giunta (RM)*

### **Endpoint clinico**

*Paolo Cerrato (TO)*

*Paola Santalucia (MI)*

Cambia in:

### **Executive Committee**

~~*Prof. Domenico Inzitari (FI)*~~

~~*Professor of Neurology*~~

~~*Careggi Hospital*~~

~~*University of Florence, Florence*~~

*Dr. Svetlana Lorenzano (RM)*

*Dept. of Neurology and Psychiatry*

**Human Neuroscience**

*Policlinico Umberto I Hospital, Rome*

*Sapienza University of Rome*

*Viale del Policlinico 155 00161 Rome,*

*Italy [svetlana.lorenzano@uni-](mailto:svetlana.lorenzano@uni-roma1.it)*

*[roma1.it](http://roma1.it)*

# ALBO PRETORIO

*Prof. Danilo Toni (RM)*  
*Associate Professor of Neurology*  
***Director of Emergency Stroke Unit and Neurology***  
~~*Director of Comprehensive Stroke Unit*~~

*Viale del Policlinico 155*  
*00161 Rome, Italy* [daniilo.toni@uniroma1.it](mailto:daniilo.toni@uniroma1.it)

*Policlinico Umberto I Hospital, Rome*  
***Dept. of Human Neuroscience*** ~~*Dept. of Neurology*~~  
~~*and Psychiatry*~~  
*Sapienza University of Rome*

*Dr. Fabrizio Ammirati (RM)*  
*Direttore UOC cardiologia*  
*Ospedale GB Grassi - Asl RM d*

*Dr. Maurizio Landolina (PV)*  
***Direttore UOC Cardiologia ,***  
***Ospedale di Crema***  
~~*Director of Electrophysiology and Cardiac Pacing Unit*~~  
~~*Cardio-Thorax Vascular Dept.*~~  
~~*Fondazione Policlinico San Matteo, IRCCS,*~~  
~~*Pavia*~~

~~*Viale Camillo Golgi 19 27100 Pa-*~~  
~~*via, Italy*~~  
~~*elettrofisiologia@smatteo.pv.it*~~

*Prof. Stefano Strano, (RM)*  
***Direttore Day Service Cardioangiologico***  
***AOU Policlinico Umberto I, Roma***  
***Dip. Scienze cardiovascolari, respiratorie, nefrologiche, anestesilogiche e geriatriche (SCReNAG), Sapienza Universita' di Roma***  
[stefano.strano@uniroma1.it](mailto:stefano.strano@uniroma1.it)

~~*Viale del Policlinico 155 Aggregate Professor of Internal Medicine 00161*~~  
~~*Rome, Italy Director Day Service of Cardioangiology,*~~  
~~*Policlinico Umberto I Hospital, Rome*~~  
~~*Dept. of Heart and Great Vessels "A. Reale"*~~  
~~*Sapienza University of Rome*~~

## **Steering Committee**

***Giuseppe Boriani (BO)***

~~*Luigi Padeletti (FI) (Chairman)*~~

*Andrea Zini (MO)*

*Claudio Baracchini (PD)*

*Maurizio Melis (CA)*

***Renato Ricci (RM)***

*Maurizio Paciaroni (PG)*

*Paolo Bovi (VE)*



*Gian Luca Botto (CO)*

*Stefano Favale (BA)*

*Fiorenzo Gaita (TO)*

*Maurizio Lunati (MI)*

## **Adjudication Committee**

### **Endpoint aritmologico**

*Tommaso Sanna (RM)*

*Debora Di Maggio (CE)*

*Giuseppe Giunta (RM)*

### **Endpoint clinico**

*Paolo Cerrato (TO)*

*Paola Santalucia (MI)*

***Giuseppe Micieli (PV)***

## **Modifica n.3:**

Pag 29, paragrafo 5: POPOLAZIONE IN STUDIO

Il secondo criterio di inclusione:

*- Età compresa fra 60 e 64 anni in presenza di almeno due dei seguenti fattori di rischio vascolari: ipertensione; diabete; malattia vascolare (pregresso infarto miocardico, arteriopatia periferica); fumo.*

Cambia in:

*Età compresa fra ~~60~~ 55 e 64 anni in presenza di almeno due dei seguenti fattori di rischio vascolari: ipertensione; diabete; malattia vascolare (pregresso infarto miocardico, arteriopatia periferica); fumo.*

## **Razionale**

Il limite inferiore di età indicato nel secondo criterio di inclusione può essere abbassato a 55 anni senza che questo alteri l'ipotesi alla base dello studio e la correttezza metodologica dello stesso. Infatti, il calcolo del campione è stato basato sull'endpoint primario, cioè l'incidenza di FA/FLA/TA in pazienti con primo ictus ischemico aterotrombotico o lacunare senza precedente storia di FA randomizzati all'impianto del device versus i pazienti randomizzati a trattamento standard. In particolare, è stato calcolato che "un campione di 212 pazienti per braccio (per un totale di 424 pazienti) avrà il 90% di power per rilevare una differenza statisticamente significativa di 0.10 (0.05 con l'ipotesi nulla e 0.15 con l'ipotesi alternativa) nell'incidenza di prima diagnosi di FA/FLA/TA (silente o sintomatica) tra i due bracci di intervento...". Tale differenza attesa è stata considerata sulla base di evidenze disponibili riguardanti i dati di rilevazione di FA con monitoraggio standard non invasivo versus monitoraggio prolungato con i loop recorder impiantabili (implantable loop recorder, ILR) valutati indipendentemente dall'età dei pazienti con ictus cerebrale studiati. Si veda Introduzione del protocollo e riferimenti bibliografici 14-19.

Al contrario, il calcolo del campione per quanto riguarda l'ipotesi secondaria dello studio

(l'implementazione della terapia ACO sulla base della rilevazione tramite ILR di episodi di FA/FLA/TA clinicamente significativi influisce maggiormente rispetto al monitoraggio standard sulla riduzione della recidiva di ictus nel periodo di osservazione) è stato effettuato tenendo in considerazione il calcolo del rischio di recidiva di ictus in pazienti con FA e ictus nella popolazione in studio sulla base degli score di rischio CHADS2 e CHA2-DS2-VASc e, quindi, tenendo in considerazione i limiti di età riportati negli score. Si veda Introduzione del protocollo e riferimenti bibliografici 14-19. Il testo del calcolo del campione per l'ipotesi secondaria è il seguente: "Questo stesso campione avrà l'80% di power per rilevare una riduzione statisticamente significativa, o quantomeno con una tendenza alla significatività, di almeno il 65% nella probabilità di recidiva di ictus e morte per tutte le cause, dal 12% al 4.2%, nell'arco dei 3 anni del periodo di osservazione dello studio, con l'utilizzo della terapia ACO implementata sulla base della rilevazione fatta tramite ILR di episodi di FA/FLA/TA clinicamente significativi".

In ogni caso, però, si ritiene che la riduzione del limite inferiore di età da 60 a 55 anni nel secondo criterio di inclusione non avrà un impatto significativo sulla valutazione dell'endpoint secondario principale.

## Modifica n.4:

Pag 29, paragrafo 5: POPOLAZIONE IN STUDIO

Il terzo criterio di inclusione:

*Recente (tra 30 e 60 giorni dopo l'inizio dei sintomi) prima diagnosi di ictus ischemico. L'ictus ischemico è definito come evento caratterizzato dalla comparsa improvvisa di sintomi neurologici focali ed evidenza alla TC o RM di infarto cerebrale in assenza di altri disordini neurologici che clinicamente o radiologicamente possano spiegare i sintomi. Il paziente con deficit neurologico regredito (TIA clinico), ma con presenza di danno cerebrale di natura ischemica correlabile con i sintomi visibile alle neuroimmagini deve essere classificato come ictus ischemico e considerato per lo studio.*

Cambia in

~~*Recente (tra 30 e 60 giorni dopo l'inizio dei sintomi) prima*~~ **Diagnosi di ictus ischemico (entro 60 giorni).** *L'ictus ischemico è definito come evento caratterizzato dalla comparsa improvvisa di sintomi neurologici focali ed evidenza alla TC o RM di infarto cerebrale in assenza di altri disordini neurologici che clinicamente o radiologicamente possano spiegare i sintomi. Il paziente con deficit neurologico regredito (TIA clinico), ma con presenza di danno cerebrale di natura ischemica correlabile con i sintomi visibile alle neuroimmagini deve essere classificato come ictus ischemico e considerato per lo studio.*

## Razionale

a) Riguardo la diagnosi di primo ictus ischemico, si ritiene che questa specifica sull'ictus di prima diagnosi sia troppo restrittiva e non sia necessaria ai fini degli obiettivi dello studio. Ciò che è importante ai fini della corretta valutazione delle ipotesi di studio è, infatti, che ci sia una diagnosi di ictus ischemico di tipo lacunare o aterotrombotico e che un eventuale precedente ictus non sia stato di origine cardioembolica per coerenza con gli obiettivi dello studio e con i criteri di esclusione. Per maggiore chiarezza e per coerenza, la presenza di una storia di pregresso ictus di origine cardioembolica dovrà diventare un criterio esplicito di esclusione.

b) Riguardo il range di tempo per l'arruolamento, appare eccessivamente limitativo riguardo alle potenzialità di arruolamento dei pazienti da parte delle Unità di Trattamento Neurovascolare (UTN - Stroke Unit) in rapporto agli obiettivi dello studio. L'obiettivo primario è infatti quello di valutare la

superiorità della strategia di monitoraggio a lungo termine con ILR sul monitoraggio standard del ritmo per la rilevazione di FA/FLA/TA in pazienti con ictus aterotrombotico o lacunare. Pertanto, essendo lo studio basato sull'arruolamento di pazienti che hanno ricevuto una diagnosi di ictus ischemico e del corrispondente sottotipo etiologico durante la degenza in UTN – Stroke Unit nella fase acuta dell'ictus, procrastinare l'inclusione nello studio al 30° giorno dopo l'evento acuto (Visita basale) si è rivelato un ostacolo all'arruolamento da parte dei centri dello studio SAFFO. Peraltro, tale limitazione all'arruolamento dei pazienti non è supportata da sufficiente letteratura scientifica sulla possibile incidenza di disturbi del ritmo cardiaco transitori da causa neurogena (descritti prevalentemente nei pazienti con infarti territoriali a carico del lobo insulare destro o con emorragia sub-aracnoidea).

## **Modifica n.5:**

Pag 30, paragrafo 5: POPOLAZIONE IN STUDIO

Il quinto criterio di inclusione:

*Gravità neurologica in termini di dipendenza funzionale definita come mRS  $\leq 3$ .*

Viene eliminato

~~*Gravità neurologica in termini di dipendenza funzionale definita come mRS  $\leq 3$ .*~~

## **Razionale**

Questo limite di gravità neurologica è stato introdotto inizialmente soprattutto per motivi logistici in quanto sarebbe stato complicato spostare pazienti con disabilità moderata-grave in caso di randomizzazione all'impianto con device e avrebbe, comunque, ridotto la compliance dei pazienti alle varie visite di follow-up e la fattibilità di queste ultime per motivi logistici. Poiché con l'emendamento al terzo criterio di inclusione si elimina il range di tempo di diagnosi di ictus "tra 30 e 60 giorni dopo l'inizio dei sintomi" e si modifica in modo tale da arruolare i pazienti "entro 60 giorni" dalla diagnosi di ictus, quindi con la possibilità di arruolare pazienti peraltro eleggibili sin dalla fase acuta dell'ictus, questo limite di gravità deve essere eliminato. Infatti, la disabilità funzionale misurata durante la fase acuta di un ictus non è per definizione attendibile in quanto, essendo l'ictus ischemico, in particolare, una condizione patologica estremamente eterogenea e potenzialmente soggetta a differenti evoluzioni clinico-radiologiche durante la fase acuta, in base all'influenza di diversi fattori prognosticamente importanti, è difficile durante i primi giorni dall'esordio dei sintomi predire quale sarà la disabilità residua in un determinato soggetto. Pertanto, l'eleggibilità del paziente in termini di disabilità funzionale sarà valutata dallo sperimentatore tenendo conto eventualmente dei seguenti criteri di esclusione "Qualsiasi condizione o patologia che secondo il parere dello sperimentatore possa rendere non fattibile o rischiosa la partecipazione del paziente allo studio o che possa compromettere la partecipazione completa del paziente allo studio in termini di visite di follow-up (per es. patologie con prognosi infausta e aspettativa di vita <1 anno)" e/o "Scarsa compliance del paziente che potrebbe compromettere la corretta partecipazione allo studio".

## **Modifica n.6:**

Pag 30, paragrafo 5: POPOLAZIONE IN STUDIO

L'11 criterio di esclusione:

*Ictus con disabilità funzionale grave definita da mRS  $>3$*

Viene eliminato

~~*Ictus con disabilità funzionale grave definita da mRS  $>3$*~~

**Razionale:**

Coerenza con l'eliminazione del quinto criterio di inclusione

**Modifica n.7:**

Pag 30, paragrafo 5: POPOLAZIONE IN STUDIO

Viene inserito il seguente criterio di esclusione, che diventa il quarto

*Storia di pregresso ictus di origine cardioembolica*

**Razionale**

Descritto in quello della Modifica n.4, variazione del terzo criterio di inclusione

**Modifica n 8**

Pag 28 Disegno dello studio

*Gli episodi di FA/FLA/TA saranno identificati dal medico sperimentatore che ha in cura il paziente e saranno aggiudicati da un comitato indipendente in cieco con il braccio di randomizzazione.*

Cambia in

*Gli episodi di FA/FLA/TA saranno identificati dal medico sperimentatore che ha in cura il paziente e saranno aggiudicati da un comitato indipendente ~~in cieco con il braccio di randomizzazione.~~*

**Razionale**

Si tratta di un refuso, in quanto il comitato per l'adjudication dell'endpoint aritmologico non può essere in cieco per ovvie ragioni.

**Commenti**

La nuova versione del protocollo emendato contiene una serie di altre modifiche puntuali, non dettagliatamente descritte in questo documento perché di natura minima e poco rilevanti, ma evidenti nella versione track changes del protocollo emendato. Si tratta essenzialmente di:

- 1) Modifiche sulla numerazione e sull'indice.
- 2) Errori di digitazione.
- 3) Sinossi dello studio: è stata aggiornata secondo le modifiche descritte in questo documento.
- 4) Flow chart: è stata aggiornata secondo le modifiche descritte in questo documento.
- 5) I vari punti del protocollo dove vengono menzionate le modifiche descritte sono stati aggiornati di conseguenza.