

Format for ANSWERING REVIEWERS



April 2, 2013

Dear Editor,

Please find enclosed the edited manuscript in Word format (file name: 2142-edited.doc).

Title: First-line erlotinib and fixed dose-rate gemcitabine for advanced pancreatic cancer

Author: Vanja Vaccaro, Emilio Bria, Isabella Sperduti, Alain Gelibter, Luca Moschetti, Giovanni Mansueto, Enzo Maria Ruggeri, Teresa Gamucci, Francesco Cognetti, Michele Milella

Name of Journal: *World Journal of Gastroenterology*

ESPS Manuscript NO: 2142

The manuscript has now been improved according to the following suggestions of reviewers:

Reviewer #00503748

1. Reference (ref 6 of the revised manuscript) has been given for the part of introduction: "The addition of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor, to Gem has produced a minimal, albeit statistically significant, improvement in overall survival (OS), leading to FDA approval of the Gem/erlotinib combination in the setting of advanced, inoperable PDAC."
2. The statistical software used for statistics is the SPSS statistical software package version 20.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). This has now been acknowledged in the Methods section.
3. Approval by the ethics committee has been provided (see below).
4. Tables and figures have been modified according to Journal standards.
5. References and typesetting were corrected.

Reviewer #00069774

1. All patients had pancreatic adenocarcinoma, as assessed by fine needle aspiration cytology in the majority of patients and by histology in a small proportion of them (see below). Smoking status was not available. EGFR mutations were not evaluated, as they are a very rare occurrence in PDAC.
2. Although some patients (approximately 40%) had a biliary stent positioned before treatment start, no patient required interventions for palliative treatment of bile duct obstruction during treatment; no other major complications were reported, with the exception of 2 episodes of GI bleeding and 1 duodenal perforation, requiring hospitalization (as reported in the **Results - Toxicity** section).
3. The majority of patients were diagnosed by fine needle aspiration (FNA) and a few by core biopsy.
4. With regard to the chemotherapeutic regimen, we followed the original scheme of Gemcitabine infusion [intravenous infusion on days 1, 8, 15, 22, 29, 36, and 43 followed by a 1-week rest in cycle one (8 weeks), and on days 1, 8 and 15 in all subsequent 4-week cycles], as reported by Burris (Burris HA, 3rd, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997 Jun; 15(6): 2403-2413. [PMID: 9196156]) and Moore (Moore MJ, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007 May 20; 25(15): 1960-1966. [PMID: 17452677]).

5. The correct table reporting clinical predictors of response and survival is Table 4.
6. We removed part of the discussion as suggested by the reviewer.
7. The interval between symptoms and treatment is expressed in weeks (this is now clearly indicated in Table 1).
8. "Number of administration" refers to the number of every single weekly administration of Gemcitabine.
9. The column related to the "pure" metastatic population has been removed from Table 2.

Moreover, we believe that the language of our manuscript has now reached Grade A and are willing to certify it by signing the present document.

Thank you again for publishing our manuscript in the *World Journal of Gastroenterology*.

Sincerely yours,



Michele Milella, MD
Division of Medical Oncology A
Regina Elena National Cancer Institute
Via Elio Chianesi, n. 53
00144 Rome
Italy
Phone: +39-06-52666919
Fax: +39-06-52665637
E-mail: milella@ifo.it;
michelemilella@hotmail.com

Ifo

ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI ROMA

IRE
ISTITUTO
NAZIONALE
TUMORI
REGINA
ELENA

ISTITUTO
S. MARIA E
S. GALLICANO

SEGRETERIA COMITATO ETICO

Tel. 06/52662719 - 2478
fax 06/52662463
E-mail: dambrosio@iffo.it

Roma, 30 maggio 2006
00144 - Via Elio Chianesi n. 53

Prot. CE/393/06

Dr. Michele Milella
S.C. Oncologia Medica A - I.R.E.

Prof. Edmondo Terzoli
S.C. Oncologia Medica C - I.R.E.

AIFA - Ufficio Sperimentazioni Cliniche
Via della Sierra Nevada, 60
00144 - Roma

e, p.c. Direttore Scientifico I.R.E.

OGGETTO: COMITATO ETICO I.F.O. - Verbale n. 5 del 29 maggio 2006

Il giorno 29 maggio 2006, alle ore 13,00, nella sala riunioni della Segreteria del Comitato Etico, sita in Roma Via Chianesi 53, a seguito di convocazione con nota prot. 343/06 del 10 maggio 2006 e successiva del 15 maggio 2006 prot. 350/06, si riunisce il Comitato Etico degli IFO, costituito con deliberazione n. 690 del 21 giugno 2005.

Sono presenti:

Prof. Gianfranco Turchetti - Dirig. Centro Ospedaliero per la cura e lo studio dell'ipertensione arteriosa e delle malattie renali - Dipart. Terapia medica - Policlinico Umberto I (Presidente)

Prof. Silverio Tomao - Dirigente Oncologia Medica Istituto Nazionale per la ricerca sul cancro c/o Università "La Sapienza" (Vice-Presidente)

Prof.ssa Lucia Negri - Ordinario farmacologia Università "La Sapienza"

Prof. Silvio Damiani - Ordinario Statistica Medica Università "La Sapienza"

Prof. Raffaele Argentieri - Primario del Servizio di dermatologia degli Ospedali delle ASL - RM/A

Prof. Filippo De Marinis - Dirigente Medico di Pneumologia oncologica - Az. Osp. S. Camillo - Forlanini

Dr.ssa Marina Cicerone - Esperto in Bioetica

Dr.ssa Romana Gianvenuti - Cittadinanza Attiva

Dr.ssa Antonia Marina La Malfa - Responsabile Servizio Farmacia I.F.O.

Prof. Francesco Cognetti - Direttore Scientifico Istituto Regina Elena

Dr. Claudio Botti - Medico Chirurgo Istituto Regina Elena

Sono assenti:

Dr. Manlio Moretti - Direttore Sanitario Aziendale I.F.O

Dr. Ugo Mancini - Medico Veterinario

Sig. Giuseppe Patriarca - Infermiere Professionale Istituto Regina Elena

Dr. Mauro Picardo - Direttore Scientifico Istituto San Gallicano

Avv. Michele Damiani - Esperto in materie giuridiche

Sono inoltre presenti:

SA

Sig.ra Anna D'Ambrosio – Segretario del Comitato Etico
Dr.ssa Diana Giannarelli – Responsabile Segreteria Comitato Etico
Sig.ra Cecilia Ciacchella – Impiegata della Segreteria del CE

Il Comitato Etico dichiara di essere organizzato e di operare nel rispetto delle norme di buona pratica clinica (CCP-ICH) e degli adempimenti previsti nell'allegato al Decreto Ministeriale 15/7/97: "Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali" e del D.L. 24/6/2003 n. 211 "Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso clinico".

I componenti del Comitato dichiarano che si asterranno dal pronunciarsi su quelle sperimentazioni per le quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto.

Il Comitato Etico per ciascun protocollo di studio considera le qualifiche degli sperimentatori e verifica che la documentazione presentata corrisponda a quanto previsto al punto 3.1.2 del D.M. del 15.7.97 "Recepimento delle linee guida dell'U.E. di Buona Pratica Clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali" e formula il proprio parere secondo quanto previsto dall'art. 6 punto 2 del D.L. 24 giugno 2003 n. 211;

Il Comitato per ciascuno studio, verifica che lo sponsor garantisca una idonea copertura assicurativa e prende atto del compenso globalmente previsto per la sperimentazione, mentre si riserva ogni valutazione per quanto riguarda la congruità di "eventuali compensi" di cui al punto 5.3 dell'allegato 1 al D.M. 18.3.98 "Linee guida per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati Etici".

Il Comitato ricorda agli sperimentatori che sarà necessaria la revisione degli studi dal loro inizio e per tutta la loro durata con relazioni semestrali da inviare al Comitato Etico e alla Direzione Scientifica. Il Comitato specifica che nessun soggetto deve essere ammesso ad uno studio prima che il Comitato abbia fornito approvazione scritta/parere favorevole sullo studio stesso.

Lo Sperimentatore deve ottemperare alle disposizioni legislative vigenti e riferire immediatamente al Comitato relativamente a:

- a) deviazioni dal protocollo, o modifiche allo stesso, che pertanto non potranno essere avviate senza che il Comitato abbia espresso, per iscritto, parere favorevole ad uno specifico emendamento, eccetto quando ciò sia necessario per eliminare i rischi immediati per i pazienti o quando le modifiche riguardino esclusivamente aspetti logistici o amministrativi dello studio.
- b) modifiche che aumentino il rischio per i soggetti e/o incidano significativamente sulla conduzione dello studio.
- c) tutte le reazioni avverse relative a farmaci in sperimentazione.
- d) Nuove informazioni che possano incidere negativamente sulla sicurezza dei soggetti o sulla conduzione dello studio.

Il Comitato Etico dichiara la propria estraneità all'assunzione di responsabilità di tipo patrimoniale nei confronti degli atti amministrativi che saranno adottati in relazione ai pareri espressi dal Comitato medesimo.

Il Presidente accertata la presenza del numero legale, dichiara aperta la seduta:



... OMISSIS ...

4. **PROTOCOLLO: ML20005 – R.S.30/06**

EUDRACT NUMBER: 2006-002742-11

“STUDIO MULTICENTRICO DI FASE II SULLA COMBINAZIONE DI ERLOTINIB (TARCEVA®) E DI GEMCITABINA (GEMZAR®) INFUSA A “DOSE-RATE” COSTANTE COME TRATTAMENTO DI LINEA IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA PANCREATICO AVANZATO NON RESECABILE”

RESPONSABILI:

Dr. Michele Milella – S.C. Oncologia Medica “A” – I.R.E.

Prof. Edmondo Terzoli - S.C. Oncologia Medica “C” – IRE R.S. 33/06

Studio multicentrico coordinato e promosso dall’ I.R.E con erogazione liberale di servizi da parte della Roche

E’ presente ad illustrare lo studio il Dr. Michele Milella, dirigente medico della S.C. di Oncologia medica “A”.

Il Prof. Cognetti si astiene dalla votazione in merito allo studio.

Il Comitato Etico, esaminata la seguente documentazione:

- Protocollo : versione n.1 del 20.03.06**
- Sinossi: versione n. 1 del 20.03.06**
- Consenso Informato: versione n. 1 del 20.03.06**
- Consenso Informato per lo studio di farmacocinetica: versione n. 1 del 20.03.06**
- Lettera della Roche del 3 aprile 2006 per la fornitura gratuita del farmaco Tarceva**
- Polizza assicurativa: I.F.O.**
- Scheda riepilogativa: informativa – composizione unità operativa – finanziaria**
- Schede raccolta dati**

Esprime Parere Unico Favorevole

Il presente parere è stato espresso all’unanimità.

Per il Presidente

**Il Segretario del Comitato Etico
(Sig.ra Anna D’Ambrosio)**

