

## POS N. 2

### VALUTAZIONE EMENDAMENTI SOSTANZIALI E NON SOSTANZIALI

La presente POS disciplina le modalità di presentazione e valutazione degli Emendamenti agli Studi.

Con il termine Emendamento si intende qualsiasi modifica o integrazione che viene apportata ai documenti di uno Studio sottoposto alla valutazione da parte del CE ISMETT.

Gli emendamenti si distinguono in sostanziali o non sostanziali, a seconda che le modifiche apportate abbiano o meno impatto significativo su uno o più dei seguenti aspetti:

- la sicurezza o l'integrità fisica o mentale dei soggetti arruolati nello Studio;
- gli aspetti etici dello Studio;
- il valore scientifico dello Studio;
- la conduzione e/o la gestione clinica dello Studio;
- la qualità o la sicurezza dell' eventuale prodotto in sperimentazione (IMP) utilizzato nello Studio.

Si rinvia **all'appendice 4 del DM 21.12.2007**, allegato sub 1 alla presente POS, per l'individuazione di *"Esempi di elementi caratterizzanti le sperimentazioni per i quali è probabile che gli emendamenti abbiano la caratteristica di sostanziali"*.

Non tutti gli emendamenti agli elementi elencati nella predetta appendice 4 devono essere considerati necessariamente come sostanziali, dovendosi piuttosto avere riguardo di volta in volta alla sussistenza di un significativo impatto sugli aspetti sopra indicati.

Sono in ogni caso da considerarsi come sostanziali gli emendamenti al protocollo relativi a:

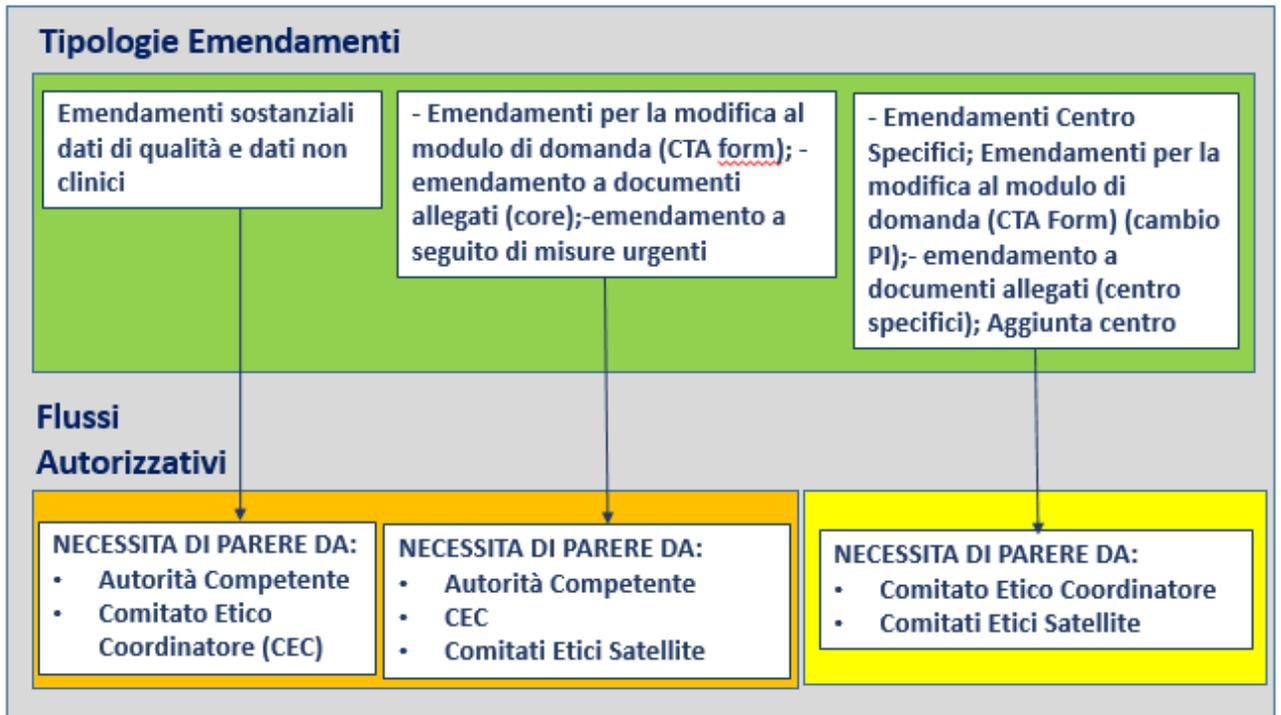
- numero delle visite cliniche;
- nuova procedura di monitoraggio;
- nuova misurazione dell'endpoint primario;
- alterazione della procedura per la ricostituzione o somministrazione dell'IMP.

Gli **emendamenti sostanziali** devono essere comunicati:

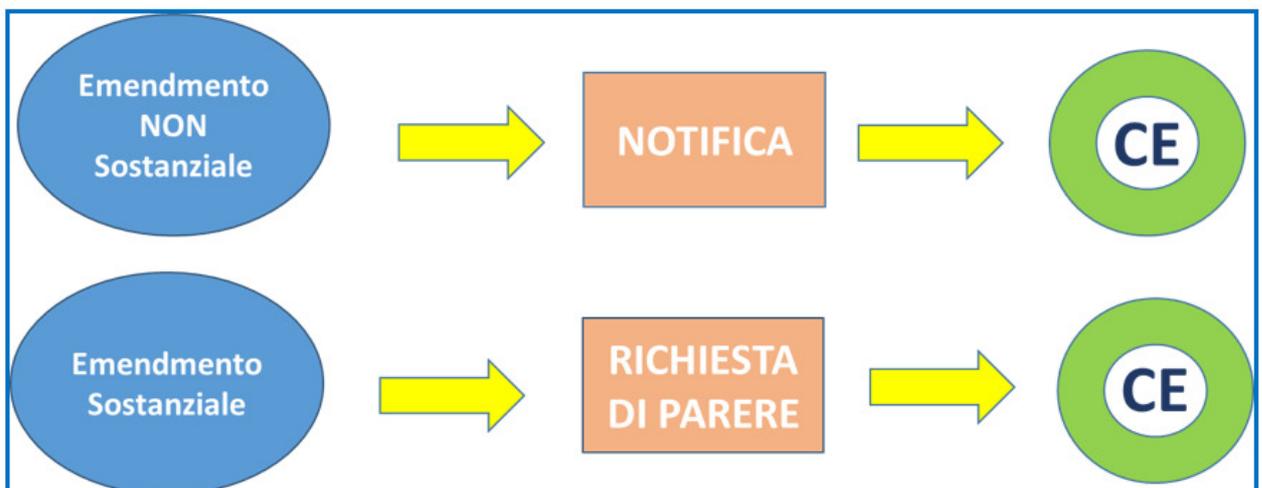
- ai Comitati Etici coinvolti, per l'approvazione e
- nel caso di studi di cui D.Lgs 24.06.2003 n.211, anche alle Autorità competenti, come previsto dall'art. 10 del citato Decreto.

Si rinvia al prospetto sottoriportato, tratto dal sito AIFA, per l'individuazione dell'Autorità competente e del Comitato Etico cui dovrà essere sottoposto l'emendamento.

## Classificazione degli Emendamenti :



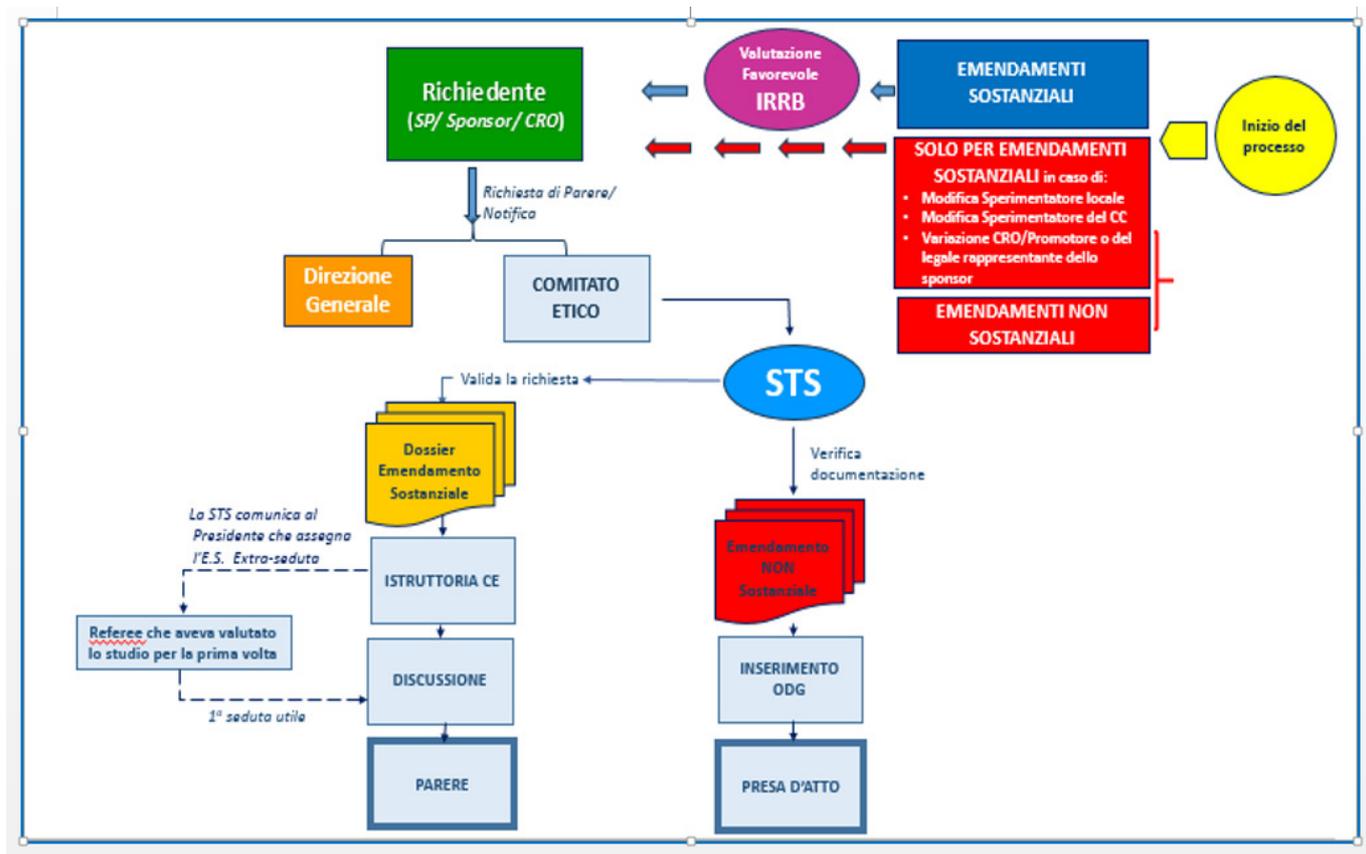
Per gli emendamenti non sostanziali è sufficiente la notifica ai soli Comitati Etici.



L'iter di valutazione degli emendamenti si articola nelle seguenti fasi:

- a) Inoltro della richiesta/notifica al CE ISMETT
- b) Validazione e Valutazione della richiesta/notifica
- c) Rilascio di parere/presa d'atto
- d) Archiviazione documentazione

**QUADRO D'INSIEME DEL PROCESSO EMENDAMENTI: "MAPPA"**



#### **a) Inoltro della Richiesta di Emendamento/notifica**

Ogni richiesta di Emendamento Sostanziale dovrà essere preventivamente valutata da parte dell'IRRB di ISMETT. A tal fine il promotore/sperimentatore locale dovrà inviare i documenti che ritiene di modificare, accompagnati da una lettera di trasmissione, contenente le motivazioni dell'emendamento al Responsabile della STS e alla Direzione di Istituto di IRCCS – ISMETT nonché, nei casi emendamenti sostanziali per sperimentazioni multicentriche e di sperimentazioni monocentriche con Sponsor/promotore esterno, anche allo Sperimentatore locale principale affinché quest'ultimo possa sottoporre l'Emendamento all'Institutional Research Review Board ("IRRB") di ISMETT per le necessarie valutazioni interne sia dal punto di vista scientifico che di sostenibilità economico- finanziaria. Nel caso di Studi **interni**, la Richiesta di emendamento sostanziale andrà inviata a cura dello Sperimentatore direttamente all'IRRB.

Una volta comunicato, da parte della Segreteria dell'IRRB, ai promotori esterni/sperimentatori il rilascio del parere favorevole dell'IRRB, la Richiesta, corredata dalla documentazione sopra indicata, deve essere indirizzata al Presidente del CE ISMETT, al Responsabile della Segreteria Tecnico Scientifica (STS) e alla Direzione di Istituto di IRCCS – ISMETT, oltre che allo Sperimentatore locale nei casi di studi con Sponsor Promotore.

Non necessitano di preventiva valutazione da parte dell'IRRB:

- 1) gli emendamenti non sostanziali;
- 2) gli emendamenti sostanziali relativi a: (i) modifica sperimentatore locale; (ii) modifica sperimentatore del centro Coordinatore; (iii) variazione CRO/del promotore o del legale rappresentate dello Sponsor in UE.

Tutte le modifiche apportate ai documenti oggetto di emendamento dovranno essere rese evidenti all'interno del testo.

La richiesta di valutazione dell'emendamento sostanziale deve pervenire entro il termine di 30 giorni prima di ciascuna seduta fissata come da calendario pubblicato nella sezione del sito web di ISMETT dedicata al CE ISMETT.

La notifica di emendamento non sostanziale deve pervenire entro 10 giorni prima di ciascuna seduta fissata come da calendario pubblicato nella sezione del sito web di ISMETT dedicata al CE ISMETT.

La Richiesta, trasmessa alla STS, dovrà essere corredata da due copie cartacee ed una elettronica (es. CD Rom o chiave USB) del dossier relativo all' emendamento e dovrà essere inviata al:

**Responsabile della Segreteria Tecnico Scientifica CE ISMETT**

c/o IRCCS - ISMETT, Via Tricomi 5, 90127 Palermo

### **Richiesta di Emendamento ad opera del richiedente:**

#### **Avviene mediante:**

- **L'invio della lettera di trasmissione, contenente le motivazioni dell'emendamento, indirizzata al:**  
*Presidente e al Responsabile della Segreteria Tecnico Scientifica del Comitato Etico Sezionale IRCCS-ISMETT via E. Tricomi 5, 90127 Palermo (Italy) e allo Sperimentatore locale (nei casi di studi con sponsor / promotore)*  
e  
*Direzione Generale IRCCS-ISMETT via E. Tricomi 5, 90127 Palermo (Italy)*
- **L'invio della documentazione in duplice copia cartacea ed una su supporto informatico (CD Rom, Chiave USB etc.) al seguente recapito:**  
*Responsabile Segreteria Tecnico Scientifica CE ISMETT c/o IRCCS – ISMETT, via E. Tricomi 5 90127 Palermo*

La documentazione da allegare alla richiesta deve essere predisposta nel rispetto della normativa che regola gli "emendamenti": DLgs 211/2003 art.10; DM 21.12.2007 appendice 4; Disposizioni AIFA del 6/8/2015.



Nel caso di emendamenti sostanziali il dossier documentale deve contenere:

- lettera di trasmissione firmata che evidenzia (i) le motivazioni dell'emendamento e che spieghi il perché l'emendamento deve essere considerato come sostanziale; (ii) il codice di protocollo (nr. IRRB); (iii) il titolo dello studio, il numero dell'emendamento e il numero Eudract (per gli studi farmacologici); (iv) l'indicazione dettagliata di eventuali costi aggiuntivi. Il testo deve indicare gli elementi interessati dall'emendamento e l'elenco dei documenti presentati;
- il modulo di comunicazione (Appendice 9), ove applicabile;
- ove applicabile, il nuovo modulo di presentazione della domanda (c.d. CTA Form) opportunamente aggiornato;

- un estratto dei documenti modificati che tenga traccia degli aspetti emendati;
- la nuova versione dei documenti modificati contraddistinta da un numero aggiornato di versione e data;
- informazioni di supporto se applicabili contenenti: (i) un riassunto dei dati; (ii) la valutazione aggiornata del rapporto rischio beneficio; (iii) possibili conseguenze per i soggetti già inclusi nello studio; (iv) possibili conseguenze per la valutazione dei risultati
- parere del Centro Coordinatore (in caso di studi multicentrici);
- pagamento oneri CE per la valutazione dell'Emendamento (in caso di studi profit)
- eventuale ulteriore documentazione a supporto dell'Emendamento

Inoltre se le modifiche apportate al protocollo sono da comunicare ai pazienti che partecipano allo Studio, è necessario predisporre una nuova versione del foglio informativo per il paziente e del modulo di consenso informato per la partecipazione allo Studio (e al trattamento dei dati personali, ove tali modifiche refluiscono anche sulla predetta modulistica) che tenga conto dei cambiamenti per i soggetti da arruolare.

## b) Validazione da parte della STS e Valutazione

Ricevuta la Richiesta, la STS:

1. la protocolla in entrata unitamente alla documentazione ricevuta;
2. la inserisce nel Registro degli Studi, seguendo una numerazione progressiva di Registro;
3. conserva la **copia cartacea** in apposito armadio chiuso a chiave, sito presso i locali assegnati alla segreteria e salva la **copia elettronica** dei documenti nel server di IRCCS-ISMETT, all'interno del folder elettronico denominato "CE ISMETT" in un'apposita cartella criptata identificante l'emendamento dello Studio. Le cartelle elettroniche di ogni specifico Emendamento sono nominate inserendo: **(i)** Codice Identificativo dello studio = identificativo del nr. IRRB; **(ii)** la tipologia di emendamento, secondo i seguenti criteri: E.S.=Emendamento Sostanziale; E.n.S.= Emendamento non Sostanziale; **(iii)** il numero dell' emendamento **(iv)** cognome dello sperimentatore principale per ISMETT e **(v)** laddove disponibile, l'acronimo dello Studio.

Esempio: *IRRB\_00\_17\_ E.S. n.1\_Rossi\_CLAP*

La STS, **entro 7 giorni** dalla ricezione della Richiesta, verifica:

1. che l'emendamento abbia ricevuto il parere favorevole dell'IRRB, ove applicabile;
2. la **completezza documentale**

A seconda dell'esito del processo di validazione, si identificano due condizioni:

### a. Documentazione **NON COMPLETA** e/o **NON CONGRUA**

In questo caso, la STS provvede **entro il termine di cui sopra (7 giorni dalla data di ricezione)** a inviare per *e-mail* sia al promotore che allo sperimentatore principale locale (IRCCS-ISMETT) richiesta di integrazione/modifica documentale.

Nel caso di sperimentazioni cliniche farmacologiche, la richiesta di integrazione/modifica deve avvenire utilizzando le apposite funzioni dell'OsSC.

Le integrazioni/modifiche richieste devono essere trasmesse dal promotore/sperimentatore **per e-mail** all'indirizzo [sts@ismett.edu](mailto:sts@ismett.edu), in unica soluzione entro e non oltre **12** giorni dalla relativa richiesta.

Nel caso di sperimentazioni cliniche farmacologiche, le integrazioni/modifiche devono essere trasmesse attraverso l'OsSC nonché per e-mail all'indirizzo sopra indicato.

Decorso tale termine ed in assenza di ricezione delle integrazioni/modifiche richieste, la STS sospenderà la procedura di validazione fino a un massimo di 3 mesi, termine dopo il quale lo studio sarà considerato come ritirato dal Promotore esterno/Sperimentatore locale e, quindi, archiviato, senza necessità di ulteriore comunicazione. Analogamente, laddove nel caso di sperimentazioni cliniche farmacologiche le integrazioni/modifiche richieste non siano state inserite nell'OsSC.

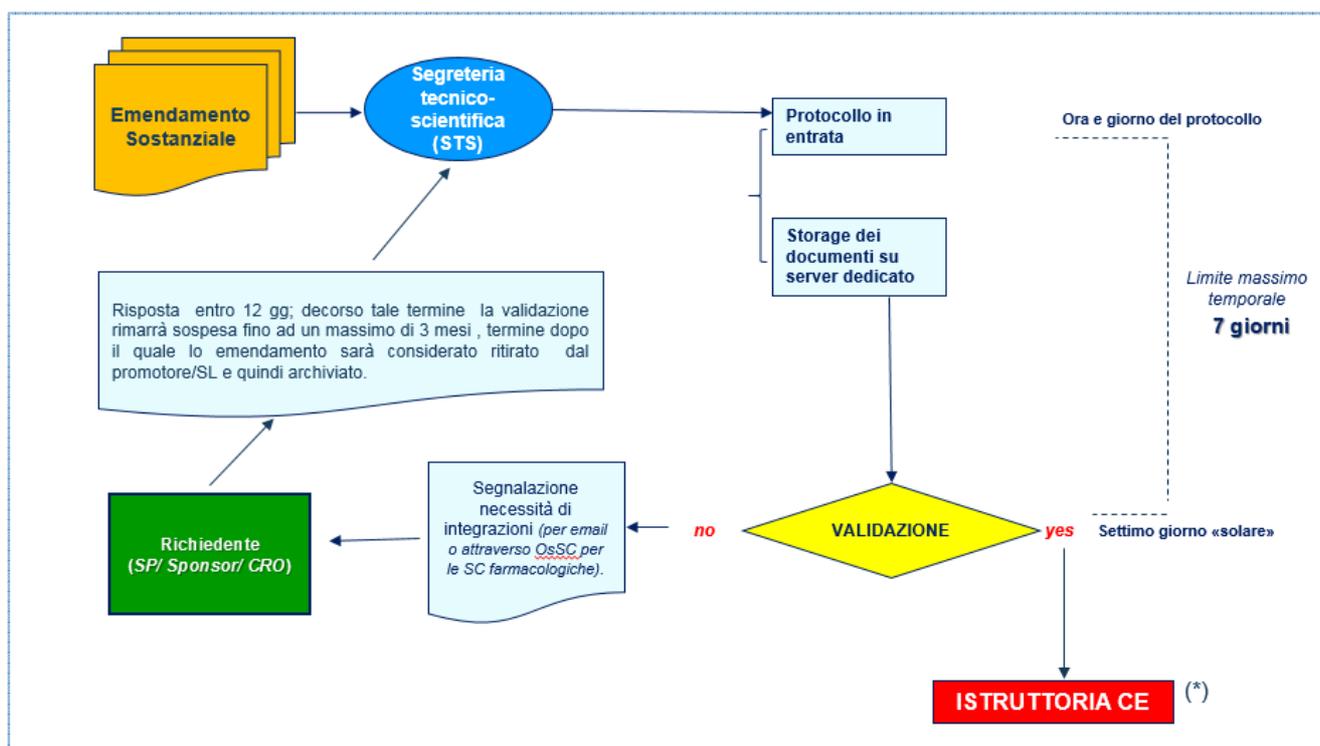
**Ai fini della verifica del rispetto dei termine di legge per il rilascio del parere del CE ISMETT, il termine inizia a decorrere dalla data in cui la STS avrà ricevuto la documentazione.**

In questo caso inizierà nuovamente a decorrere il termine di 7 giorni, di cui al paragrafo b), per le attività di Validazione da parte della STS e successiva Assegnazione.

**b. Documentazione COMPLETA e CONGRUA:**

In questo caso, se si tratta di:

- 1. Emendamenti sostanziali**, la STS, entro il termine di 7 giorni previsto per la chiusura della fase di Validazione, ne darà comunicazione al Presidente del CE ISMETT il quale, entro il giorno successivo, provvederà all'immediata assegnazione dell'Emendamento al Referee che aveva valutato lo studio per la prima volta. La STS invierà al Referee e agli altri Membri del CE ISMETT una copia della documentazione dell'Emendamento Sostanziale e inserirà lo stesso all'ordine del giorno (OdG) per la discussione nella prima seduta utile, in modo che questo possa essere valutato nella stessa seduta.
- 2. Emendamenti non sostanziali**, la STS inserirà lo stesso all'ordine del giorno (OdG) della prima seduta utile, per la relativa presa d'atto. La STS invierà ai membri del CE ISMETT, via email, copia della documentazione dell' E.n.S. non appena in suo possesso.

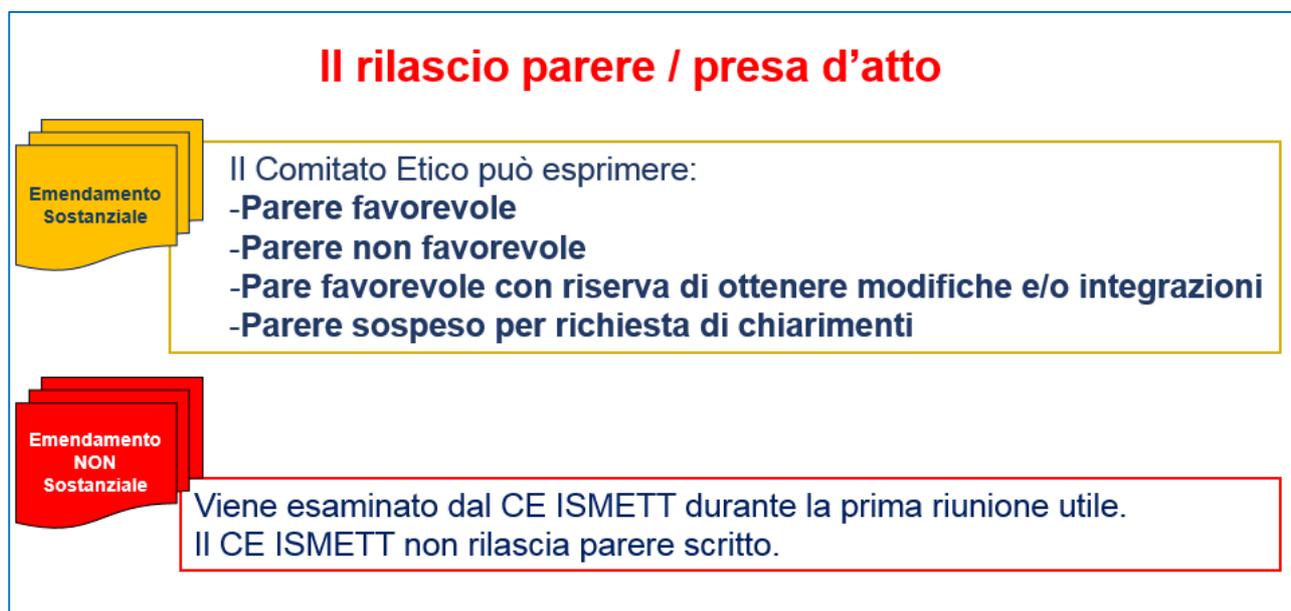


### c) Rilascio Parere/presa d'atto

Per gli **emendamenti sostanziali** il CE ISMETT potrà esprimere: Parere favorevole/ Parere NON favorevole/ Parere favorevole con riserva di ottenere modifiche e/o integrazioni / Parere sospeso per richiesta di chiarimenti.

Il promotore/sperimentatore locale potrà mettere in atto l'emendamento sostanziale solo se il Comitato Etico ha espresso il parere favorevole e, per gli emendamenti di cui all'art. 10 del d.lgs 211/2003, se l'autorità competente non ha sollevato obiezioni motivate nei termini.

**Gli emendamenti non sostanziali** sono esaminati dal CE ISMETT durante la prima riunione utile ai fini della relativa presa d'atto. Il CE ISMETT non rilascia parere scritto a meno di esplicita richiesta del promotore.



### d) Archiviazione dell'emendamento.

La Documentazione relativa all'Emendamento dello Studio oggetto della valutazione del CE ISMETT viene conservata a cura della STS , la copia cartacea nel fascicolo dello studio , la copia elettronica nella cartella della seduta in cui è stata discussa. Inoltre la stessa verrà conservata per almeno **sette anni** dalla conclusione dello Studio di riferimento.

