

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 e/o integrazione che viene apportata ai documenti di uno Studio sottoposto alla valutazione da parte del CEL 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 e/o l'integrità fisica e/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;

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.

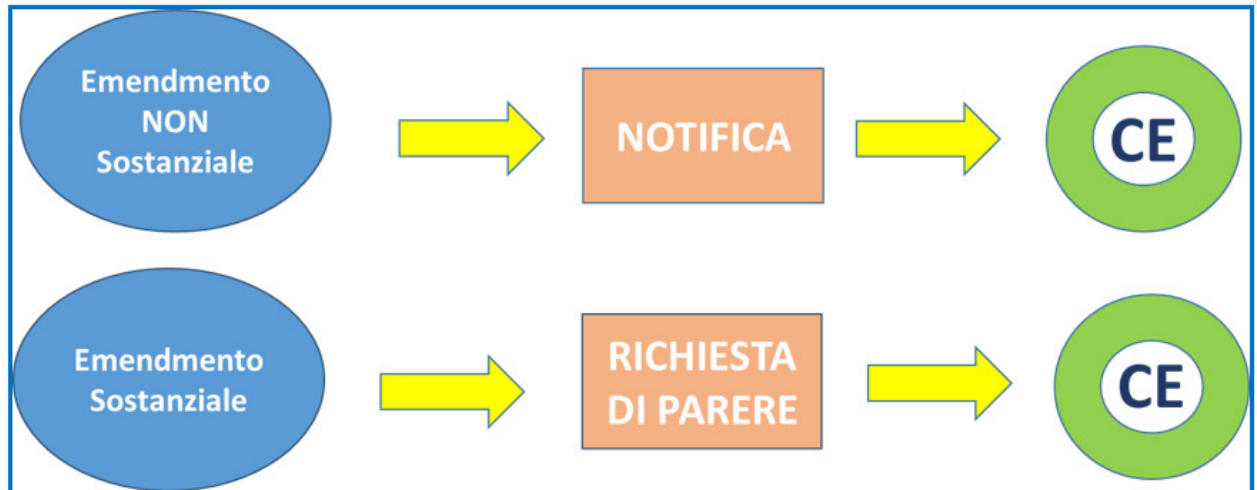
Sono in ogni caso da considerarsi come sostanziali gli emendamenti al protocollo relativi a:

- numero delle visite cliniche;
- nuova procedura di monitoraggio;
- nuova misurazione dell'endpoint primario;

Gli **emendamenti sostanziali** devono essere comunicati:

- ai Comitati Etici coinvolti (sia Comitato Etico Coordinatore sia Comitati Etici interessati) , per l'approvazione

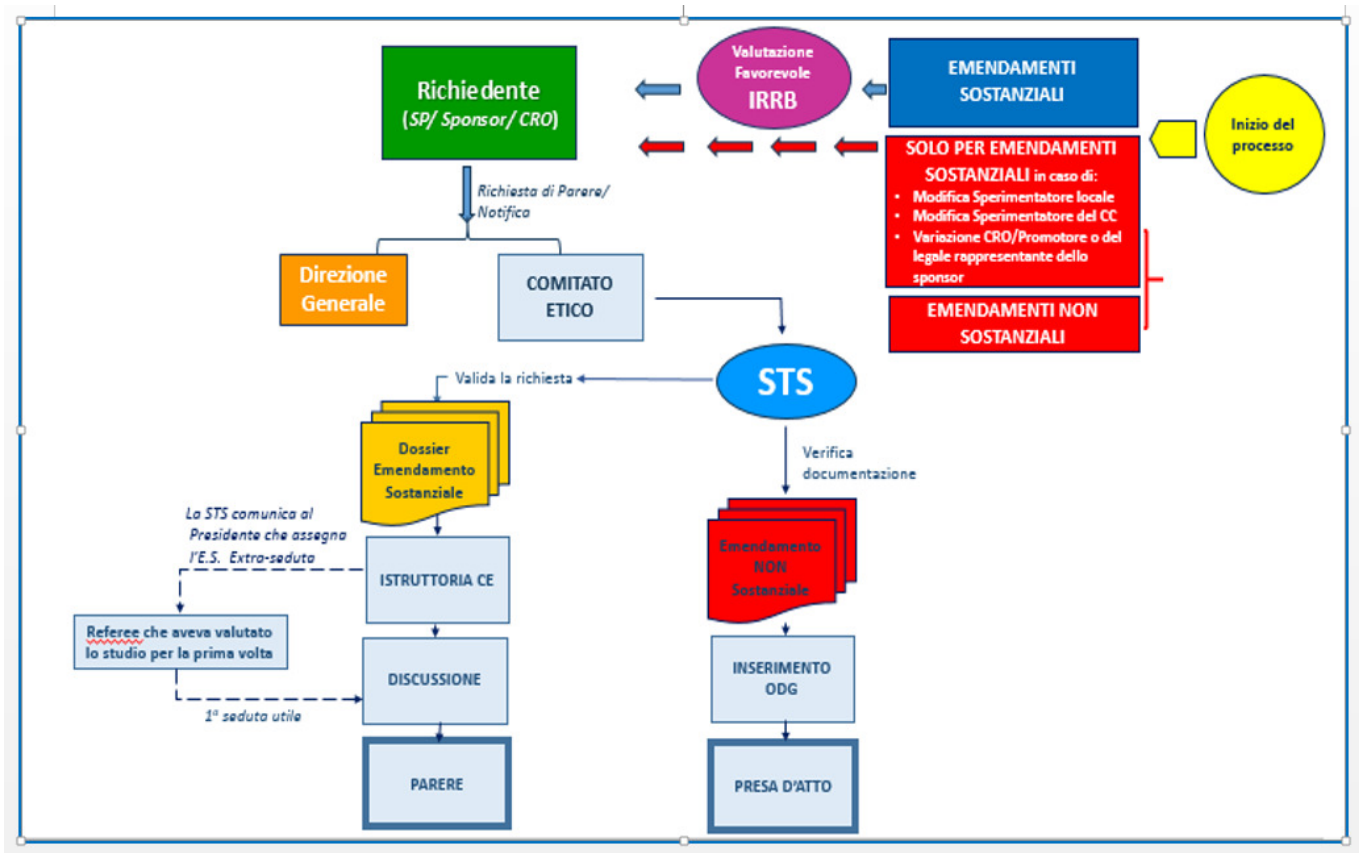
Per gli **emendamenti non sostanziali** è sufficiente la notifica ai soli Comitati Etici coinvolti.



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

- a) Inoltro della richiesta/notifica al CEL IRCCS 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’ Institutional Research Review Board (“IRRB”) di ISMETT/Direzione Scientifica. 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’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 della presa d’atto dell’IRRB, la Richiesta, corredata dalla documentazione sopra indicata, deve essere indirizzata al Presidente del CEL 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 20 giorni prima di ciascuna seduta fissata come da calendario pubblicato nella sezione del sito web di ISMETT dedicata al CEL 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 CEL ISMETT.

La Richiesta, trasmessa alla STS, dovrà essere esclusivamente in formato elettronico e dovrà essere inviata al:

Responsabile della Segreteria Tecnico Scientifica CEL IRCCS ISMETT

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

Richiesta di parere ad opera del richiedente:

Avviene mediante:

- **L'invio della lettera di intenti (vedi form) indirizzata al:**
*Presidente e al Responsabile della Segreteria Tecnico Scientifica del Comitato Etico Locale IRCCS-ISMETT
via E. Tricomi 5, 90127 Palermo (Italy)*
e
*Direzione Generale IRCCS-ISMETT
via E. Tricomi 5, 90127 Palermo (Italy)*
- **Il dossier dello studio dovrà essere trasmesso solo in formato elettronico a mezzo email all'indirizzo:**

fvenuti@ismett.edu

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 evidenzi (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; (iv) l'indicazione dettagliata di eventuali costi aggiuntivi. Il testo deve indicare gli elementi interessati dall'emendamento e l'elenco dei documenti presentati;
- 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 CEL 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 refluiscano 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 la presa d'atto 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.

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

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.

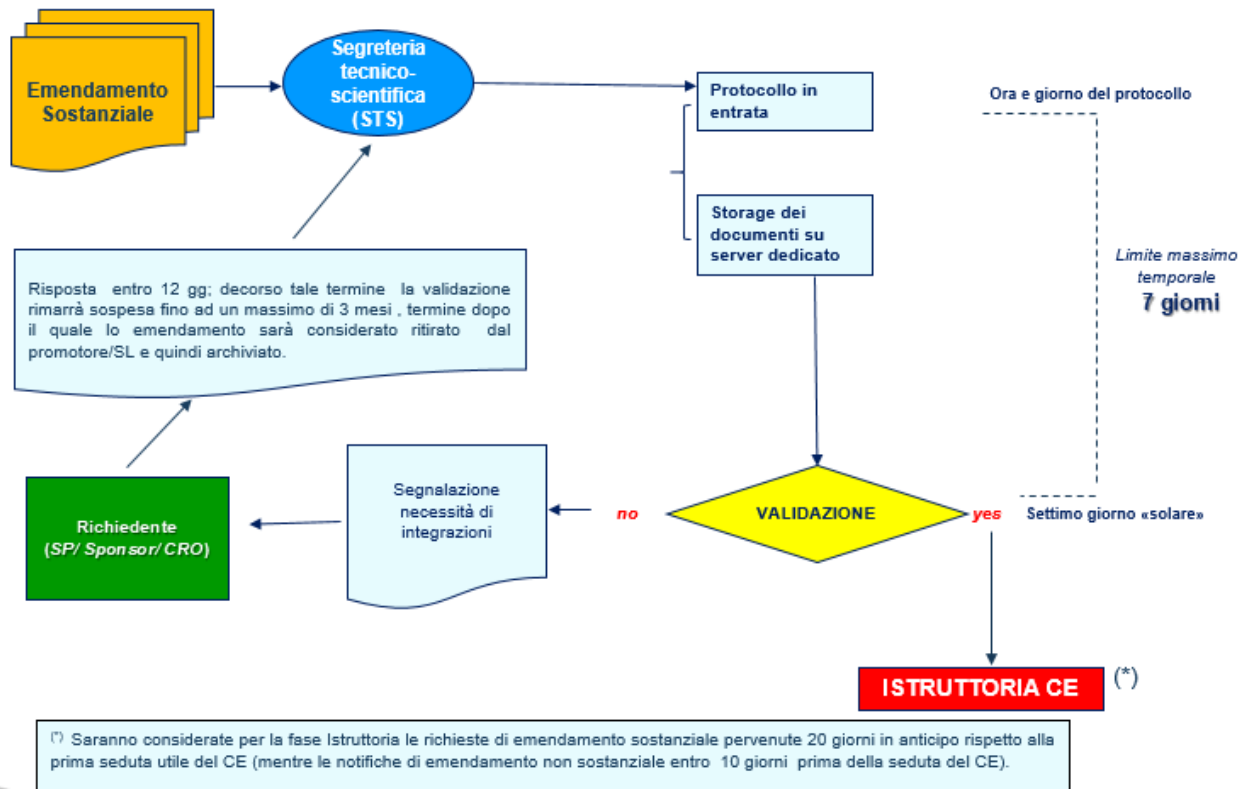
Ai fini della verifica del rispetto dei termine di legge per il rilascio del parere del CEL IRCCS-ISMETT, il termine inizia a decorrere dalla data in cui la STS avrà ricevuto la documentazione.

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 CEL 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 .

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



Emendamento
Sostanziale

Il Comitato Etico può esprimere:

- Parere favorevole
- Parere non favorevole
- Parere favorevole con riserva di ottenere modifiche e/o integrazioni
- Parere sospeso per richiesta di chiarimenti



Emendamento
NON
Sostanziale

Viene esaminato dal CE ISMETT durante la prima riunione utile.
Il CEL ISMETT non rilascia parere scritto.

d) Archiviazione dell'emendamento.

La Documentazione relativa all'Emendamento dello Studio oggetto della valutazione del CEL IRCCS ISMETT viene conservata dalla STS in formato elettronico nella cartella della seduta in cui è stata assegnata/discussa. Inoltre la stessa verrà conservata per almeno **sette anni** dalla conclusione dello Studio di riferimento.