

Spett.le Comitato Etico Indipendente
della A.O.U. Di Cagliari
Via Ospedale, n. 54
09124 Cagliari

c.c. Sperimentatore Principale
Prof.ssa Maria Giovanna Marrosu
Primario Centro Sclerosi Multipla
Presidio Ospedaliero Binaghi
ASL 8 Cagliari
Via Is Guadazzonis, 2
09126 Cagliari

Egregio Direttore Generale
della A.O.U. Di Cagliari
Via Ospedale, n. 54
09124 Cagliari

Regione Autonoma della Sardegna
Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale
Via Roma, 223
09123 Cagliari

Segrate, 5 Giugno 2015

Oggetto: Invio emendamento sostanziale codice "Emendamento sostanziale al protocollo (versione E del 06/02/2015) + IB v.13 Ocrelizumab di Novembre 2014"

Protocollo: WA25046 E – "Studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato verso placebo, per valutare l'efficacia e la sicurezza di ocrelizumab in soggetti adulti con Sclerosi Multipla Primariamente Progressiva"

Numero Eudract: 2010-020338-25

Con riferimento al protocollo in oggetto, la sottoscritta PPD Italy S.r.l., Organizzazione di Ricerca a Contratto, in nome e per conto di F. Hoffmann-La Roche, Ltd (Promotore della sperimentazione), invia **per approvazione** l'emendamento al Protocollo, al Consenso Informato, alla Sinossi, al modulo di domanda (Appendice 5), e al materiale per il paziente.

Suddetto emendamento si ritiene sostanziale in quanto relativo a modifiche nell'esecuzione o nella gestione della sperimentazione e modifiche a materiale per i pazienti in studio. Il pacchetto dell'emendamento fornisce un aggiornamento al protocollo dalla versione D alla versione E e il modulo di domanda (Appendice 5) aggiornato (incluso un elenco dei fornitori aggiornato).

I dettagli riguardanti tutte le modifiche proposte sono riportati di seguito:

Versione E del protocollo datata 06 febbraio 2015

- Vengono forniti ulteriori dettagli sulla fase di estensione in aperto (OLE)

- Aggiornamento alla sezione del protocollo Considerazioni statistiche e Piano analitico in linea con il Piano di Analisi Statistica (SAP) per lo studio.
- I sottostudi facoltativi sponsorizzati dallo sperimentatore e supportati da Roche che si stanno svolgendo in centri selezionati sono stati convertiti in studi sponsorizzati da Roche, secondo quanto stabilito dalla policy vigente dello Sponsor. Ad esclusione del sottostudio per la Tomografia a Coerenza Ottica, che è incluso nel protocollo di studio principale, tutti gli altri sottostudi vengono condotti secondo protocolli di studio separati.
- Il piano obbligatorio di analisi dei biomarcatori è stato revisionato
- La raccolta facoltativa di campioni destinati al Roche Clinical Repository (raccolta campioni RCR) è stata ora interrotta nelle fasi di estensione in aperto e di follow-up di sicurezza dello studio.
- La versione locale del protocollo WA25046 (GER) è stata ora inserita nel corpo principale del protocollo revisionato.
- Diverse modifiche e chiarimenti minori sono stati apportati per migliorare la chiarezza e la coerenza del protocollo, inclusi:
 - Chiarimento sui programmi AR e lupus
 - Chiarimento sulla conclusione dello studio
 - Emendamento della formulazione testuale per il ritiro anticipato
 - Chiarimento sul momento in cui dovrebbero essere effettuate le risonanze magnetiche cerebrali durante lo studio
 - Chiarimento sul programma delle valutazioni per il periodo di trattamento in cieco e per il periodo di follow-up della sicurezza
 - Chiarimento su come effettuare valutazioni neurologiche in base all'EDSS dopo la comparsa di nuovi sintomi neurologici
 - Terminologia uniformata per quanto riguarda la misurazione della progressione e del miglioramento della disabilità dovuta alla SM
 - E' stato chiarito che la frequenza degli interventi del Comitato Indipendente di Monitoraggio dei Dati potrà essere ridotta a seguito del completamento del periodo di trattamento in cieco
 - Chiarimenti nel sottostudio TCO
 - Chiarimento sulla raccolta dei campioni per JCV e LMP
 - Chiarimento su come determinare la relazione causale con il farmaco sperimentale
 - Piccole modifiche aggiuntive di carattere amministrativo e di editing
- Lo Sperimentatore coordinatore dello studio WA25046 è stato ora specificato nel protocollo, ai sensi della Direttiva della Commissione Europea 91/507/CEE.

Per i dettagli completi si prega di far riferimento al documento "Amendment History for Protocol WA25046E".

Modulo di Domanda (Appendice 5)

Il modulo di domanda (Appendice 5) è stato aggiornato in linea con le modifiche dell'emendamento al protocollo e con l'inserimento dell'elenco corretto dei fornitori nella sezione G. I fornitori che non erano stati selezionati per partecipare allo studio sono stati eliminati, e correzioni e aggiunte sono state apportate a garanzia dell'attualità dell'elenco dei fornitori.

Moduli di consenso informato aggiornati

I moduli di consenso informato applicabili sono stati aggiornati in linea con le modifiche al protocollo di studio e sono allegati a questa domanda per completezza.

Investigator's Brochure Ocrelizumab - versione 13 di Novembre 2014

- Rimozione di alcune informazioni relative a rituzimab, che non sono più considerate rilevanti per il programma di sviluppo di ocrelizumab
- Sezione 2: aggiornamento informazioni sul meccanismo d'azione di ocrelizumab nella sclerosi multipla
- Sezioni 4.2.5 e 4.2.7: aggiornamento con le informazioni non cliniche attualmente disponibili
- Sezione 4.3.7: inclusione di studi di fertilità in femmine e maschi di scimmie Cynomolgus
- Sezione 5: rimozione dei dati provenienti dai programmi sull'artrite reumatoide interrotti, che non sono più considerati rilevanti per i programmi di sviluppo in corso nella sclerosi multipla
- Sezione 5.5: aggiornamento dei dati di sicurezza provenienti dagli studi clinici in corso
- Sezione 6: le informazioni sulla sicurezza sono state presentate in versioni precedenti di questa Investigator's Brochure come appendice separata (informazioni principali sulla sicurezza per lo sviluppo [DCSI]). Ora sono state incorporate nella sezione 6 (Guida per lo sperimentatore) e sono state contrassegnate chiaramente come "Informazioni di riferimento sulla sicurezza" in linea con le recenti linee guida di varie autorità sanitarie.

Per maggiori dettagli si prega di far riferimento alla sezione "SUMMARY OF SIGNIFICANT CHANGES IN UPDATED INVESTIGATOR'S BROCHURE", a pagina 2 dell'IB.

La valutazione globale dei rischi-benefici per Ocrelizumab rimane immutata.

Emendamento al contratto

Il contratto viene emendato con l'aggiunta del budget (Euro 2.060,00 per paziente) relativo alla fase in aperto della Sperimentazione.

Con l'occasione si trasmette inoltre il rinnovo della Manufacturing Licence di GP Grenzach Produktions GmbH.

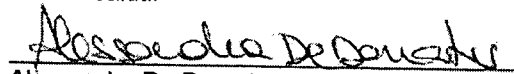
Rimaniamo in attesa del parere scritto indicante la data della presente lettera di trasmissione o l'elenco dei documenti approvati

Eventuali comunicazioni o richieste di chiarimenti potranno essere rivolte a:

- Dott.ssa Ezelea Infurna – Clinical Research Associate – tel. 02 21081344; fax 02 21081228; email Ezelea.Infurna@ppdi.com

Il numero di telefono del centralino di PPD è : 02 210811

Distinti saluti.


Alessandra De Donatis
Associate Country Manager – SIA
Procuratore

Il presente allegato è composto da n° 02 fogli
di n° 04 pagine.



ALLEGATO ALLA DELIBERAZIONE

N. 1296 DEL - 3 NOV. 2015

IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO IL DIRETTORE SANITARIO
Dott.ssa Antonella Carreras Dott. Pier Paolo Pani

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO
Dott.ssa Savina Ortu

Pag. 3/4

Si allegano i seguenti documenti **in ottemperanza al DM 21 dic 2007 e alla legge n. 189 del 8 novembre 2012**

(2 copie e 2 CD al Comitato Etico, 1 copia allo Sperimentatore Principale, 1 copia al Direttore Generale):

- Modulo di Domanda di autorizzazione all'AIFA e di parere al Comitato Etico per un emendamento sostanziale ad una sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano (Appendice 9) firmato dallo Sponsor.
- Modulo di domanda di autorizzazione all'AIFA e di parere al Comitato Etico per una sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano (Appendice 5) firmato dallo Sponsor e comprensiva di lista 1b CE_14/05/2015
- Copia della lettera di trasmissione ad AIFA, datata 14 maggio 2015
- Amendment History for Protocol WA25046E
- Protocollo versione E del 06 Febbraio 2015
- Sinossi del protocollo in italiano, versione 5.0 del 29 aprile 2015 (versione finale e versione con modifiche evidenziate)
- Foglio Informativo e Dichiarazione di Consenso Informato, versione 5.1 del 28 maggio 2015, Prof. Marrosu (versione finale e versione con modifiche evidenziate)
- Addendum al consenso informato, versione 3.1 del 17 aprile 2015, Prof. Marrosu
- Consenso Informato Italia Dry Run MRI, versione 3.1, 28 maggio 2015, Prof. Marrosu (versione finale e versione con modifiche evidenziate)
- Consenso Informato per partner in gravidanza, versione 3.1 del 28 maggio 2015, Prof. Marrosu (versione finale e versione con modifiche evidenziate)
- Tesserino paziente, versione 2.0 del 19 marzo 2015
- Newsletter per il paziente, versione 3 del 31 marzo 2015
- Bozza di emendamento 3 al contratto, v 21May15
- Investigator's Brochure di Ocrelizumab, versione 13, Novembre 2014 (versione finale e versione con modifiche evidenziate)
- Copia bonifico bancario relativo al pagamento dell'onere del Comitato Etico

A tutela delle informazioni confidenziali contenute nella documentazione e dei diritti del Promotore in relazione allo sviluppo del farmaco in studio, i documenti per la Regione saranno inoltrati tramite PEC, come da nota n.0006043 del 01/03/2013 della Regione stessa