

Data e numero di protocollo (assegnato dagli uffici AOUM):	
Inserito in osservatorio AIFA (OSsC):	
Data di avvio procedura di validazione:	
Numero dello studio nell'Ordine del Giorno:	5964

IDENTIFICAZIONE DELL'EMENDAMENTO allo studio clinico	
TITOLO:	Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, con tre bracci di trattamento, sull'efficacia e la sicurezza di due range di concentrazione minima di everolimus come terapia addizionale in pazienti affetti da sclerosi tuberosa (TSC) con crisi epilettiche refrattarie ad insorgenza parziale - Codice protocollo: CRAD001M2304 - Eudract Number: 2011-000860-90 - Fase III
Codice, versione e data del protocollo del promotore:	CRAD001M2304, versione , data
Numero EudraCT:	2011-000860-90
Indicazione del promotore (specificare anche se profit o no-profit):	NOVARTIS FARMA (Profit)
Centro COORDINATORE (solo per studi multicentrici):	Tenere presente che, se il centro coord è fuori dalla regione, l'informazione non è raccolta nelle schede dello studio; occorre aggiungerla nella scheda di riassunto?
Denominazione del CE Coordinatore e data di rilascio del parere (se applicabile):	Tenere presente che, se il centro coord è fuori dalla regione, l'informazione non è raccolta nelle schede dello studio; occorre aggiungerla nella scheda di riassunto?

IDENTIFICAZIONE DELLO SPERIMENTATORE RESPONSABILE DELLO STUDIO (richiedente)	
(Qualifica) Cognome e Nome:	
Sede di svolgimento dello studio:	

ELENCO STORICO DEGLI EMENDAMENTI (SOSTANZIALI E NON SOSTANZIALI), con indicazione della tipologia, del numero e della data di approvazione/notifica da parte del Comitato Etico a cui afferisce lo sperimentatore richiedente	
1.	
2.	
3.	
Eventuali note (testo libero)	

IDENTIFICAZIONE DELL'EMENDAMENTO "SOSTANZIALE" DA VALUTARE	
Numero emendamento e data:	0 - 27/06/2017
Descrizione dell'emendamento e motivi per apportarlo:	Lettera Opis del 27/06/2017 pervenuta il 30/06/2017 INVIO AD AIFA Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, con tre bracci di trattamento, sull'efficacia e la sicurezza di due range di concentrazione minima di everolimus come terapia addizionale in pazienti affetti da sclerosi tuberosa (TSC) con crisi epilettiche refrattarie ad insorgenza parziale - Codice protocollo: CRAD001M2304 - Eudract Number: 2011-000860-90 - Fase III. Studio approvato dal C.Etico AOUS in data 31/01/13, proposto da Novartis tramite Opis, che interessa la UOC Pediatria, Prof. Salvatore Grosso (Centro coordinatore nazionale). CRAD001M2304 - Versione: 03 - Data: 25.03.2016. Presentazione, per approvazione, dell'emendamento sostanziale identificato con il codice: em.009 (IB di RAD001 Ed.16) – finale – 27.06.2017. Descrizione: Aggiornamento all'Investigator's Brochure di RAD001 Ed. 16 del 08.05.2017. I principali aggiornamenti inseriti nella IB ed. 16 di RAD001 (everolimus) sono di seguito riportati: - L'aggiunta dei risultati dello studio M2304 (fase core ed extension) e 2° interim analysis dello studio T2302; - L'aggiornamento della lista degli studi con l'aggiunta degli studi Y2201, Y24135, JDE53, JFR38, JIC06, JAT05, PCN31, PGR07, PFR40, KSA04, PGB12, MFR44 e M2305; - L'aggiornamento in merito all'approvazione EMA di Votubia come terapia aggiuntiva per pazienti dai 2 anni di età con crisi epilettiche focali refrattarie associate al complesso sclerosi tuberosa (TSC); - L'aggiornamento delle istruzioni per le pazienti che allattano durante il trattamento con everolimus; - L'aggiornamento delle sezioni farmacocinetica e metabolismo, sicurezza e tollerabilità della

	sezione 5 sugli studi clinici su esseri umani; - L'aggiornamento della sezione 6 Reference Safety Information (RSI); L'aggiornamento della sezione 7 Riassunto dei dati e indicazioni per gli Sperimentatori. L'emendamento, di tipo sostanziale, giustifica il pagamento degli oneri fissi).
Eventuali osservazioni (testo libero):	

DOCUMENTAZIONE PRESENTATA	
Lettera di trasmissione, contenente le motivazioni per considerare l'emendamento come sostanziale, firmata e datata	Sì
Appendice 9 (se applicabile)	Sì
Elenco dei documenti emendati in versione track-change e clean	
Informazioni di supporto, se applicabili	

RICHIESTA DOCUMENTAZIONE INTEGRATIVA	
Specificare i documenti mancanti e la data di richiesta:	
Specificare i documenti ricevuti e la data di ricezione:	
Eventuali elementi critici riscontrati (testo libero):	

ELEMENTI DA VALUTARE	
L'emendamento è tale da "incidere sulla sicurezza dei soggetti della sperimentazione o modificare l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento dello studio oppure siano significativi in relazione allo svolgimento clinico dello studio" (definizione emendamento sostanziale dal DM 21 dicembre 2007)	Sì
L'emendamento è stato oggetto di misure urgenti ed adeguate per proteggere i soggetti dello studio contro ogni possibile rischio	NA
ELEMENTI MODIFICATI DALL'EMENDAMENTO	
Protocollo	NA
Dati sulla qualità e/o sicurezza dell'IMP	Sì
Informative al paziente/genitore/tutore legale	NA
Informazioni al medico curante	NA
Sperimentatore principale di un centro	NA
Polizza assicurativa	NA
Bozza di convenzione	NA
Altro (specificare):	
L'emendamento ha conseguenze per i soggetti già inclusi nello studio	NA
L'emendamento riguarda la sospensione temporanea dello studio	NA
Eventuali note (testo libero):	
ELEMENTI MODIFICATI NEL PROTOCOLLO CLINICO (SE APPLICABILE) E RIVALUTATI	
Aspetti etici, quali tutela dei diritti, salute, benessere dei soggetti	NA
Procedure per la qualità dei dati	NA
Obiettivi dello studio	NA
Disegno dello Studio	NA
Modalità di sottomissione del Consenso informato	NA
Procedure di arruolamento	NA
Misurazioni di esito	NA
Tempistica degli esami clinico-diagnostici	NA
Aggiunta o eliminazione di test o di misurazioni	NA
Numero dei partecipanti	NA
Intervallo di età dei partecipanti	NA
Criteri di inclusione	NA
Criteri di esclusione	NA
Monitoraggio della sicurezza	Sì
Variazione dei criteri di sicurezza per interrompere il trattamento sperimentale	NA
Durata dell'esposizione al prodotto sperimentale	NA
Variazione di posologia del medicinale sperimentale	NA
Variazione del prodotto di confronto	NA
Analisi statistica	NA

Variazione della definizione di conclusione dello studio	NA
Modificazione alla valutazione del rapporto beneficio/rischio	NA
Eventuali note (testo libero):	

ALTRI ASPETTI PARTICOLARI CHE SI RITIENE DI PORTARE ALL'ATTENZIONE DEL COMITATO ETICO (testo libero):

Relatori