

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:	10535

IDENTIFICAZIONE DELL'EMENDAMENTO allo studio clinico	
TITOLO:	Studio di fase 1b/3, multicentrico, su talimogene laherparepvec in combinazione con Pembrolizumab (MK-3475) per il trattamento del melanoma non resecabile di stadio da IIIB a IVM1c (MASTERKEY-265)
Codice, versione e data del protocollo del promotore:	20110265, versione , data
Numero EudraCT:	2014-000185-22
Indicazione del promotore (specificare anche se profit o no-profit):	AMGEN INC. (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:	2 - 12/04/2017
Descrizione dell'emendamento e motivi per apportarlo:	Lettera Amgen del 21/06/17 pervenuta il 26/06/17 INVIO AD AIFA Referenti: cinzia.tullio@docsglobal.com, dataman.immonco@ao-siena.toscana.it Studio di fase 1b/3, multicentrico, su talimogene laherparepvec in combinazione con Pembrolizumab (MK-3475) per il trattamento del melanoma non resecabile di stadio da IIIB a IVM1c (MASTERKEY-265) – codice protocollo 20110265 – codice eudract 2014-000185-22. 20110265 v.2 del 25/09/2015. UOC Immunoterapia Oncologica, Dr. Michele Maio (Centro coordinatore nazionale). Presentazione, per approvazione di emendamento sostanziale identificato con il codice: Protocol Amendment 3 dated 12 April 2017. Descrizione: il protocollo viene emendato in seguito alle modifiche apportate alle analisi statistiche: aggiunta di un'analisi ad interim della sopravvivenza globale guidata dagli eventi al raggiungimento di 282 eventi (compresa un'analisi di futilità). Revisione dell'analisi di futilità basata sul tasso di risposta globale/tasso di controllo della malattia. Sostituzione della procedura fallback per testare i duplici endpoint primari di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione con la procedura di Maurer-Bretz per test multipli. Aggiornamento degli obiettivi secondari per testare le ipotesi aggiuntive per i criteri irRC-RECIST modificati tramite revisione centrale indipendente in cieco, e sopravvivenza globale escludendo lo stadio IVM1c. Aggiornamento degli obiettivi secondari ed esplorativi correlati agli esiti riferiti dal paziente. L'emendamento di tipo sostanziale giustifica il pagamento degli oneri fissi (Euro 1.200,00 + imposta di bollo).

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	Lettera Amgen del 21/06/17 pervenuta il 26/06/17 INVIO AD AIFA Referenti: cinzia.tullio@docsglobal.com, dataman.immonco@ao-siena.toscana.it Studio di fase 1b/3, multicentrico, su talimogene laherparepvec in combinazione con Pembrolizumab (MK-3475) per il trattamento del melanoma non resecabile di stadio da IIIB a IVM1c (MASTERKEY-265) – codice protocollo 20110265 – codice eudract 2014-000185-22. 20110265 v.2 del 25/09/2015. UOC Immunoterapia Oncologica, Dr. Michele Maio (Centro coordinatore nazionale). Presentazione, per approvazione di emendamento sostanziale identificato con il codice: Protocol Amendment 3 dated 12 April 2017. Descrizione: il protocollo viene emendato in seguito alle modifiche apportate alle analisi statistiche: aggiunta di un'analisi ad interim della sopravvivenza globale guidata dagli eventi al raggiungimento di 282 eventi (compresa un'analisi di futilità). Revisione dell'analisi di futilità basata sul tasso di risposta globale/tasso di controllo della malattia. Sostituzione della procedura fallback per testare i duplici endpoint primari di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione con la procedura di Maurer-Bretz per test multipli. Aggiornamento degli obiettivi secondari per testare le ipotesi aggiuntive per i criteri irRC-RECIST modificati tramite revisione centrale indipendente in cieco, e sopravvivenza globale escludendo lo stadio IVM1c. Aggiornamento degli obiettivi secondari ed esplorativi correlati agli esiti riferiti dal paziente. L'emendamento di tipo sostanziale giustifica il pagamento degli oneri fissi (Euro 1.200,00 + imposta di bollo).

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	Sì
Dati sulla qualità e/o sicurezza dell'IMP	NA
Informative al paziente/genitore/tutore legale	NA
Informazioni al medico curante	NA
Sperimentatore principale di un centro	NA
Polizza assicurativa	Sì
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):	
<b>ELEMENTI MODIFICATI NEL PROTOCOLLO CLINICO (SE APPLICABILE) E RIVALUTATI</b>	
Aspetti etici, quali tutela dei diritti, salute, benessere dei soggetti	NA
Procedure per la qualità dei dati	Sì
Obiettivi dello studio	Sì
Disegno dello Studio	NA
Modalità di sottomissione del Consenso informato	NA
Procedure di arruolamento	NA
Misurazioni di esito	Sì
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	NA
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	Sì
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**