

**DETERMINA DEL DIRETTORE DELLA  
AREA VASTA N. 5**

**N. 668/AV5 DEL 18/05/2017**

**Oggetto: Presa d'atto emendamento Studio Clinico CRLX030A3301 RELAX svolto in U.O. di Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza dello Stabilimento Ospedaliero Madonna del Soccorso di San Benedetto del Tronto.**

**IL DIRETTORE DELLA  
AREA VASTA N. 5**

- . . . -

**VISTO** il documento istruttorio, riportato in calce alla presente determina, dal quale si rileva la necessità di provvedere a quanto in oggetto specificato;

**RITENUTO**, per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di adottare il presente atto.

**- DETERMINA -**

- Di prendere atto dell'emendamento allo Studio Clinico CRLX030A3301 RELAX, autorizzato con Determina del Direttore n. 177 del 5/3/2015, da svolgere presso l'U.O. di Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza dello Stabilimento Ospedaliero Madonna del Soccorso di San Benedetto del Tronto, Sperimentatore principale Dr. Paolo Groff, allegato alla presente, di cui costituisce parte integrante e sostanziale (allegato n.1)
- Di dare atto che la presente determina non è sottoposta a controllo regionale, ai sensi dell'art. 4 della Legge 412/91 e dell'art. 28 della L.R. 26/96 e s.m.i.;
- Di dare atto che dal presente provvedimento non deriva alcun onere finanziario a carico dell'Area Vasta n. 5;
- Di trasmettere il presente atto ad OPIS srl, al Comitato Etico ASUR ed al Direttore dell'U.O. di Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza Dr. Paolo Groff.

**IL DIRETTORE DI AREA VASTA 5  
(Avv. Giulietta Capocasa)**

La presente determina consta di n. 9 pagine, di cui n. 6 di allegato.

**- DOCUMENTO ISTRUTTORIO -**

**U.O.C. URP E QUALITA'**

Il Decreto del Ministero della Salute del 12.5.2006 detta disposizioni in merito ai requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei Comitati Etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali.

Con determina del Direttore Generale dell'Asur n. 3 del 3.1.2008, in applicazione del citato Decreto Ministeriale, si è provveduto all'istituzione e costituzione del Comitato Etico dell'Asur ed all'approvazione del relativo statuto.

Con determina del Direttore n. 177 del 5/3/2015, venne autorizzato lo svolgimento dello Studio Clinico CRLX030A3301 RELAX, condotto dal Dr. Paolo Groff, Direttore dell'U.O. di Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza dello Stabilimento Ospedaliero Madonna del Soccorso di San Benedetto del Tronto.

In data 16/12/2016 la OPIS srl, per nome e conto del promotore NOVARTIS FARMA SpA, ha inviato al Comitato Etico, informativa sull'emendamento al protocollo della sperimentazione, debitamente datato e firmato, ed acquisito al protocollo generale di questa amministrazione con ID n.831847 del 8/5/2017, da cui si evince la necessità di aumentare il numero di pazienti randomizzati da 2.865 a 3.183 pazienti (aumento della dimensione del campione), oltre ad altre modifiche introdotte dall'emendamento stesso, allegato alla presente, di cui costituisce parte integrante e sostanziale (allegato n.1).

In data 2/3/2017, il Comitato Etico, con nota Prot. ASUR n. 12404 del 27/4/2017, ha espresso parere favorevole all'emendamento in oggetto.

Si ritiene, pertanto, di dover prendere atto del citato emendamento al protocollo per l'espletamento dello Studio Clinico in oggetto.

Per le considerazioni sopra esposte,

**SI PROPONE**

- Di prendere atto dell'emendamento allo Studio Clinico CRLX030A3301 RELAX, autorizzato con Determina del Direttore n. 177 del 5/3/2015, da svolgere presso l'U.O. di Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza dello Stabilimento Ospedaliero Madonna del Soccorso di San Benedetto del Tronto, Sperimentatore principale Dr. Paolo Groff, allegato alla presente, di cui costituisce parte integrante e sostanziale (allegato n.1)
- Di dare atto che la presente determina non è sottoposta a controllo regionale, ai sensi dell'art. 4 della Legge 412/91 e dell'art. 28 della L.R. 26/96 e s.m.i.;
- Di dare atto che dal presente provvedimento non deriva alcun onere finanziario a carico dell'Area Vasta n. 5;
- Di trasmettere il presente atto ad OPIS srl, al Comitato Etico ASUR ed al Direttore dell'U.O. di Pronto Soccorso e Medicina d'urgenza Dr. Paolo Groff.

**Responsabile dell'Istruttoria**  
**Dr.ssa Sonia Izzi**

**Responsabile del Procedimento**  
**Massimo Lauri**

**Il Dirigente ff**  
**U.O.C. URP e QUALITA'**  
**Dott. Cesare Milani**

ATTESTAZIONE DEL DIRIGENTE/RESPONSABILE DELL'U.O. ECONOMICO FINANZIARIA

Il sottoscritto, vista la dichiarazione espressa dal Responsabile del Procedimento, attesta che il presente atto non comporta oneri a carico del Budget.

**Il Dirigente ff**  
**U.O.C. Attività Economiche e Finanziarie**  
**(Dott. Cesare Milani)**

**- ALLEGATI -**

- n. 1 allegato

ALBO PRETORIO

**Spettabile Comitato Etico Regionale (CER) delle Marche**  
c/o A.O.U. Ospedali Riuniti Umberto I-Lancisi-GM Salesi  
Via Conca  
60126 Ancona (AN)

p.c.: **Egregio Dr. Paolo Groff**  
Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza  
Ospedale Madonna del Soccorso  
Via S. Pellico, 4  
63074 San Benedetto del Tronto (AP)

**Spettabile Assessorato alla Sanità Regione Marche**  
Via Gentile da Fabriano, 3  
60125 Ancona

**Spettabile Novartis Farma S.p.A.**  
Largo U. Boccioni, 1  
21040, Origgio (VA)  
c.a.: *Virginio Oldani*

16 dicembre 2016

**Oggetto: Lettera di trasmissione della domanda di parere al Comitato Etico per un emendamento sostanziale**

Con la presente OPIS s.r.l., in nome proprio e per conto del promotore NOVARTIS FARMA S.p.A., trasmette la domanda di parere al Comitato Etico per l'emendamento SOSTANZIALE di cui di seguito i riferimenti.

Emendamento n. 015 del 15.12.2016 (emendamento 4 al protocollo) - CTA Form per CE aggiornato del 15.12.2016

Protocollo: CRLX030A3301

Codice EudraCT: 2013-002513-35

Titolo: A multicenter, prospective, randomized, open label study to assess the effect of serelaxin versus standard of care in acute heart failure (AHF) patients

#### RAZIONALE E DESCRIZIONE DELLE MODIFICHE INTRODOTTE

L'emendamento al protocollo si è reso necessario perché il Comitato Esecutivo ha raccomandato, durante la riunione del 15 giugno 2016, di aumentare il numero di pazienti randomizzati da 2.685 a 3.183 pazienti. Questa decisione è stata approvata dal Comitato di Sorveglianza dei Dati (DMC) nella riunione del 21 giugno 2016. Il rationale per l'aumento della dimensione del campione viene fornito di seguito.



Sebbene l'arruolamento nello studio clinico sia in linea con la pianificazione, il numero di eventi costitutivi l'endpoint primario (cioè pazienti con eventi di peggioramento della condizione di scompenso cardiaco (WHF) o morte entro il giorno 5) è inferiore al previsto.

Il calcolo della dimensione del campione di 2.685 pazienti era basato su un tasso di eventi (cioè paziente con eventi di WHF o morte entro il giorno 5) di 11,7% nel gruppo di trattamento SOC, che fornisce una potenza del 90% nel rilevare una riduzione del rischio di eventi del 35% con serelaxina verso SOC con un rapporto di randomizzazione di 2:1 (serelaxin: SOC). Queste assunzioni si traducono in un tasso aggregato di eventi del 9%.

Il tasso aggregato di eventi finora osservato nello studio è stato di 5,3%. Pertanto, la dimensione del campione è stata rivalutata da uno statistico, in cieco all'assegnazione del trattamento, sulla base di questo tasso di eventi osservato. Un totale di 3.183 pazienti assicura una potenza dell'80% nel rilevare una riduzione del 35% nel rischio di eventi con serelaxin rispetto a SOC con lo stesso rapporto di randomizzazione di 2:1 (serelaxin: SOC).

Tenendo conto del tasso attuale di arruolamento, non è considerato fattibile estendere l'arruolamento per mantenere la potenza statistica originale dell'90%. Pertanto una potenza statistica dell'80% è considerata sufficiente per la verifica dell'ipotesi primaria dello studio.

#### **Ulteriori modifiche introdotte con l'emendamento**

Chiarimento nella segnalazione di eventi avversi (EA) e peggioramento del scompenso cardiaco

Il peggioramento dello scompenso cardiaco (WHF) entro i primi 5 giorni è uno dei due parametri dell'endpoint primario dello studio. Alcuni eventi di WHF potrebbero rappresentare l'endpoint dello studio, nonché un evento avverso non grave o grave. Al fine di evitare potenziali sotto-segnalazioni di EA, in particolare non gravi, indicativi di scompenso cardiaco a causa di incoerenza nella segnalazione da parte degli investigatori, l'evento di WHF e/o i relativi segni e sintomi devono essere sempre registrati nella pagina eCRF come evento avverso.

#### **Pazienti trattati con valsartan/sacubitril**

Quando un paziente in trattamento con valsartan/sacubitril (Entresto®) viene considerato per la randomizzazione nello studio clinico, durante la fase di screening dovrebbe essere valutato solo l'NT-proBNP e non il BNP. Come riportato nell' RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) di Entresto®, il BNP non è un biomarcatore adatto per i pazienti trattati con Entresto® perché il BNP è un substrato della neprilisina. L'NT-proBNP non è un substrato della neprilisina e pertanto è un biomarcatore più adatto. Questa specifica riguarda solo il metodo di valutazione ma non influenza il criterio di inclusione.

#### **Cecità del trattamento**

Le versioni precedenti del protocollo non riportavano con precisione quali ruoli coinvolti nello studio fossero in cieco e quali non in cieco. L'attuale emendamento chiarisce che il team di Novartis dello studio clinico (ad es., Clinical Trial Lead, il Clinical Trial Manager, il Medical Lead e lo statistico dello studio) sono in cieco per tutta la durata dello studio e che solo i ruoli riportati specificamente nel manuale di sicurezza non sono in cieco.

## **Biomarkers**

Come descritto nell'appendice, l'elenco dei biomarcatori da analizzare può cambiare o può aumentare sulla base dei biomarcatori scoperti durante questo studio o sui risultati ottenuti da altri studi con serelaxina.

### **Biomarcatori da eliminare:**

US Copeptina: l'uso della Copeptina appare limitato nella previsione del rischio di eventi. Negli studi di RLX030A2201 e RELAX-AHF, sono state riscontrate riduzioni simili della Copeptina sia con serelaxina che placebo.

Galectina 3: galectina 3 ha dimostrato di aggiungere solo informazioni incrementalmente prognostiche rispetto ai biomarcatori considerati standard quali l'NTproBNP e la troponina. Inoltre, nessuna terapia per lo scompenso cardiaco ha dimostrato di avere effetti sui livelli di galectina 3 sia nella fase cronica (Motiwala et al., 2013) che in quella acuta (RELAX-AHF).

NGAL: nello studio RLX030A2201, sono stati osservati effetti simili con serelaxin ed il placebo; studi recenti indicano che livelli plasmatici di NGAL non sono così precisi per la diagnosi di danno renale come invece lo sono i livelli di NGAL nell'urina.

### **Biomarcatori da aggiungere:**

GDF-15 (fattore di crescita e differenziazione 15): GDF-15 è un biomarcatore che aumenta a seguito di un danno nel cuore, nel rene, nel polmone e nel fegato e sembra essere predittivo di eventi nei pazienti con scompenso cardiaco. Negli studi RLX030A2201 e RELAX-AHF, serelaxina ha ridotto i livelli di GDF-15 e riduzioni di GDF-15 sono state associate con riduzione degli eventi (Cotter et al., 2015), pertanto è considerato importante determinare la consistenza di questo effetto anche in questo studio.

H-FABP (Heart-type Fatty Acid-binding Protein): H-FABP viene rilasciato prima della troponina e si pensa possa essere un indicatore più sensibile della ferita del miocita nell'ischemia cardiaca acuta. Ha anche dimostrato di essere più sensibile della troponina nel rilevare danno del miocardio in corso in pazienti con scompenso cardiaco cronico (Niizeki et al., 2007); pertanto si è ritenuto importante aggiungerlo.

### **Ulteriori possibili biomarcatori:**

biomarcatori correlati al danno/funzione renale o epatica come FGF-23 o  $\gamma$ -glutamyl transferasi potrebbero essere aggiunti basandosi su dati di studi clinici presenti in letteratura e sui risultati in RELAX-AHF2. Altri biomarcatori importanti potrebbero essere aggiunti nel determinare le comorbidità al momento della randomizzazione, come ad esempio la procalcitonina.

### **Stato dello studio**

Il reclutamento nello studio è in corso. Finora, più di duemilatrecentotrenta (2337) pazienti sono stati randomizzati in Austria, Belgio, Bulgaria, Croazia, Repubblica Ceca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Islanda, Italia, Lettonia, Lituania, Polonia, Portogallo, Romania, Russia, Serbia, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svizzera e Regno Unito nello studio.

Le modifiche delle specifiche sezioni del protocollo, del consenso informato, della lettera al medico curante e della sinossi sono evidenziate nella versione track changes dei documenti stessi con l'impiego del carattere rosso sbarrato per delezioni e carattere rosso sottolineato per le aggiunte. Copia

del protocollo emendato, del consenso informato, della lettera al medico curante e della sinossi emendata saranno inviate ai Comitati Etici e alle Autorità Regolatorie.

Le variazioni descritte nel presente protocollo emendato, del consenso informato e della lettera al medico curante richiedono l'approvazione del Comitato Etico prima dell'implementazione.

### **Modifiche al protocollo**

Sezione 4.1 and Tabella 6.1 aggiornamento per chiarire che solo l'NT-proBNP dovrebbe essere valutato in pazienti trattati con valsartan/sacubitril (Entresto®)

Sezione 5.4 aggiornamento per chiarire come viene gestito il trattamento in cieco nello studio

Sezione 6.5.4 aggiornamento per chiarire il volume raccolto con il campione di sangue

Sezione 7 aggiornamento per chiarire la corretta segnalazione di WHF rispetto agli eventi avversi

Sezione 9.7 aggiornato il calcolo delle dimensioni del campione

Appendice 4 aggiornamento per modificare l'elenco dei biomarcatori da analizzare sulla base dei risultati di biomarcatore ottenuti recentemente da altri studi con serelaxina.

### **MOTIVAZIONE DELL'EMENDAMENTO COME SOSTANZIALE**

A fronte di quanto sopra riportato, l'emendamento è da considerarsi sostanziale.

### **INFORMAZIONE AL PAZIENTE**

Tutti i pazienti già inclusi nello studio devono ricevere le informazioni aggiuntive e devono confermare la loro volontà di proseguire lo studio.

Sono stati quindi aggiornati i seguenti documenti:

- Informativa e Consenso per lo studio

### **EMENDAMENTO NON SOSTANZIALE**

#### **Aggiornamento Investigator's Brochure di RLX030 Ed. 8**

Si invia in allegato l'aggiornamento annuale dell'IB di RLX030, Edizione 8 del 19.10.2016, come previsto dalla Linea Guida ICH-GCP E6 (DM 15.07.1997), unitamente all'*IB Summary of Changes* che riporta le modifiche introdotte rispetto alla versione precedente e l'aggiornamento.

#### **Aggiornamento IMP Quality Data**

Si invia in allegato l'aggiornamento all'IMP Quality Data che fornisce informazioni aggiornate per RLX030 3.5mg/3.5ml concentrato per soluzione per infusione. Come previsto dal DM 21.12.2007 (Allegato 1, sezione 4.2.3.4 "Emendamenti al modulo di domanda"), il sopracitato aggiornamento non sostanziale viene notificato al Comitato Etico del centro coordinatore e non necessita del parere dello stesso, in quanto non sostanziale.

#### **Aggiornamento Certificato Assicurativo**

Si invia, per sola notifica, il certificato assicurativo nel quale è stata aggiornata la data di scadenza al 30.09.2017

## MOTIVAZIONE DELL'EMENDAMENTO COME NON SOSTANZIALE

A fronte di quanto sopra riportato, l'emendamento è da considerarsi non sostanziale.

Il presente emendamento non sostanziale non viene comunicato all'Autorità Competente ma semplicemente notificato ai Comitati Etici e, come tale, non necessita del parere del Comitato Etico per l'attuazione.

### ASPETTI AMMINISTRATIVI

Informiamo che le fatture relative alle attività della presente sperimentazione dovranno essere intestate a:

Spettabile OPIS s.r.l. – Via Matteotti 10 – 20832 Desio (MB) – Codice Fiscale/Partita IVA 12605350151.

Al fine della valutazione, si trasmettono i documenti modificati a seguito dell'emendamento, unitamente alle versioni con traccia degli aspetti emendati.

**Chiediamo a codesto Comitato Etico di allegare la lista Ib, al fine di documentare l'elenco dei documenti emendati esaminati ed approvati, dato che al momento la domanda di autorizzazione per emendamento sostanziale, che deve ritornare al promotore quale allegato al parere espresso, non traccia in modo completo tutti i documenti soggetti ad emendamento.**

**Vi informiamo che, ai sensi della Legge n. 189 dell'08.11.2012, abbiamo provveduto contestualmente ad inviare domanda di autorizzazione ad AIFA in qualità di Autorità Competente che svolgerà l'attività nei termini e nei tempi previsti dal DLgs 211 (art. 10).**

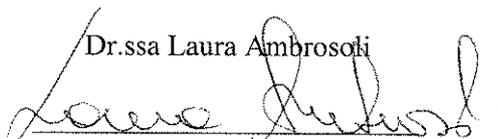
**Si precisa che l'emendamento oggetto della presente viene presentato in formato cartaceo, in accordo alle disposizioni AIFA in vigore dal 1 Febbraio u.s., nelle more degli sviluppi previsti dal comunicato pubblicato in data 30.09.2014 e fino a nuovo comunicato da parte di AIFA, dato che il precedente emendamento è stato inviato in formato cartaceo in accordo alle disposizioni AIFA in vigore dal 1 Febbraio u.s.**

I documenti allegati alla presente e le informazioni in essi contenute sono strettamente confidenziali, sono di proprietà di Novartis Farma S.p.A. e devono essere utilizzati esclusivamente in conformità al disposto di cui all'art. 5 del Decreto Ministeriale 21 dicembre 2007.

Per qualsiasi richiesta circa la pratica in oggetto, Vi preghiamo di contattare la Dr.ssa Linda Tassetti:

Tel. 0362.633237      Fax. 0362.633688      e-mail linda.tassetti@opis.it

In attesa di un Vostro cortese riscontro, ci è gradito porgere distinti saluti.

Dr.ssa Laura Ambrosoli  
  
Direttore Medico

*Per gli allegati vedi pagina successiva*

*Allegati:*

*n. 1 CDrom per lo Sperimentatore + 1 copia cartacea del protocollo e dell'Investigator's Brochure*

*n. 2 copie per il Comitato Etico + n. 2 CDrom*

*n. 1 copia della presente lettera + Appendice 9 per CE + CTA Form per CE alla Regione*

- Modulo di domanda di autorizzazione all'AIFA e di parere al CE per un emendamento sostanziale (per il CE), firmato in data 15.12.2016
- CTA Form aggiornato (per il CE), datato il 15.12.2016
- Lista 1b versione del 16.12.2016
- Informativa e Consenso per lo studio, versione 04.00, modificato per San Benedetto del Tronto, rilasciato il 16.12.2016 + *versione con evidenza delle modifiche apportate*
- Clinical Trial Protocol versione v 04, rilasciata il 19.10.2016, e relativa pagina delle firme + *versione in track changes*
- Sinossi del protocollo, versione v 04.00, basata sul protocollo datato 19.10.2016, rilasciata il 27.10.2016 + *versione con l'evidenza delle modifiche apportate*
- Investigator's Brochure di RLX030 Ed. 8 del 19.10.2016 + *versione in track changes*
- Investigator Brochure Summary of Changes del 19.10.2016
- Copia certificato di assicurazione per sperimentazione clinica polizza n. 390-01579150-14037 con HDI-Global SE Rappresentanza Generale per l'Italia-, datato 14.12.2016, valida dal 16.12.2013 al 30.09.2017
- Attestazione dell'avvenuto pagamento per le attività del Comitato Etico (*Vi verrà inviato non appena disponibile*)