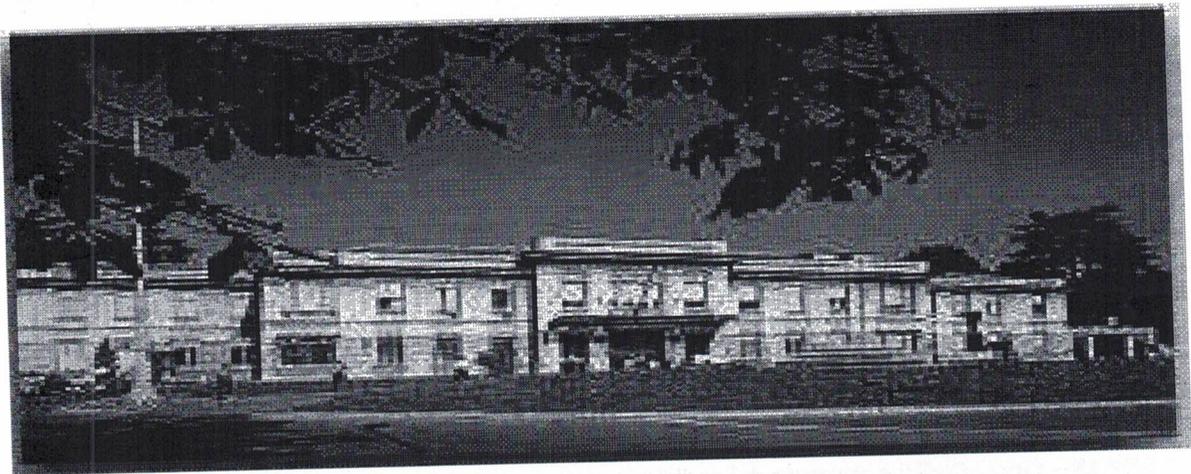


P-0064163/22

# PROCEDURE OPERATIVE STANDARD

PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

*STANDARD OPERATING PROCEDURES*  
Ver.6 \_ 01/12/2022



FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO, PAVIA

## Sommario

<b>STANDARD OPERATING PROCEDURES (SOPs)</b> .....	4
<b>Definizioni</b> .....	6
SOP 0 – Preparazione, approvazione e revisione delle SOP .....	<b>Errore. Il segnalibro non è definito.</b>
SOP 1 – Organizzazione e programmazione di uno studio .....	10
SOP 2 – Personale coinvolto nello studio: definizione delle responsabilità .....	12
<b>SOP 3 – Study files e archiviazione</b> .....	12
SOP 4 – Linee-guida specifiche a livello locale .....	13
SOP 5 – Stesura e revisione del protocollo .....	13
SOP 6 – Emendamenti alla documentazione .....	15
<b>SOP 7 – Stesura e revisione della Scheda Raccolta Dati (CRF)</b> .....	16
<b>SOP 8 – Investigator’s Brochure (IB)</b> .....	17
SOP 9 – Stima del numero di pazienti .....	18
SOP 10 – Obblighi verso il Comitato Etico (CE) .....	18
SOP 11– Assicurazione e indennizzi .....	20
<b>SOP 12 – Laboratorio</b> .....	21
SOP 13– Incontri con il promotore prima dell’avvio dello studio .....	21
SOP 14 – Reclutamento dei pazienti e arruolamenti potenziali .....	22
<b>SOP 15 – Consenso informato</b> .....	23
<b>SOP 16 – Ottenere il consenso informato per i pazienti che non sono in grado di fornirlo</b> .....	27
SOP 17 – Randomizzazione e stratificazione .....	28
SOP 18 – Cieco: Codici e apertura dei codici .....	29
SOP 19 – Compilazione della scheda raccolta dati (CRF) .....	29
<b>SOP 20 – Prodotto sperimentale in studio</b> .....	31
<b>SOP 21 – Visite del Monitor</b> .....	32
SOP 22 – Vigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche .....	34
<b>SOP 23 – Conclusione, conclusione anticipata o sospensione temporanea di una sperimentazione</b> .....	36
SOP 24 – Procedure cliniche .....	38
<b>SOP 25 – Trial report</b> .....	38

**SOP 26 – Archiviazione ..... 39**  
**SOP 27– Audit e ispezioni ..... 39**

## STANDARD OPERATING PROCEDURES (SOPS)

Nell'ambito dell'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, le Standard Operating Procedures (SOP) sono state definite come "istruzioni scritte dettagliate mirate al raggiungimento di uniformità nello svolgimento di una funzione specifica". L'adozione delle SOP è avvenuta in parallelo all'evoluzione delle Norme di Buona Pratica Clinica. Inizialmente le SOP non sono state accolte con eccessivo entusiasmo, ma nel corso degli anni sono divenute il punto di riferimento per le Case farmaceutiche e di prodotti medicali che sponsorizzano studi clinici nei processi di programmazione, avvio, conduzione, conclusione e reporting degli studi stessi.

Tra i principali obiettivi degli studi clinici vi è la raccolta di dati qualitativamente validi, in ogni fase dello studio, a partire dalla progettazione. Lo sperimentatore principale e tutti i membri del team dell'U.O. coinvolta svolgono ovviamente un ruolo chiave. L'adozione delle SOP, però, permette di semplificare l'organizzazione e la documentazione degli studi clinici, salvaguardando contemporaneamente gli standard elevati della Buona Pratica Clinica.

Inoltre, presso la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo vengono non di rado condotti studi senza un promotore esterno. Lo sperimentatore principale quindi aggiunge ai compiti usuali le responsabilità proprie del promotore, tra cui notificare lo studio e sottoporlo all'approvazione sia dell'Amministrazione della Fondazione che del Comitato Etico, fornendo adeguata e aggiornata documentazione sul farmaco in studio e procurando la copertura assicurativa per eventuali danni subiti dai pazienti coinvolti nello studio.

Le SOP permettono di:

- Conservare una documentazione scritta di tutti gli stadi del processo;
- Uniformare le procedure anche se attivate da individui differenti;
- Fornire nuovi strumenti ai membri del team coinvolto nello studio e di conseguenza migliorare la qualità del loro lavoro;
- Migliorare il training del nuovo personale;
- Ridurre il tempo e le energie da dedicare al lavoro di supervisione.

Le SOP riportate possono essere suddivise in quattro sezioni:

Organizzazione generale dello studio

Fase pre-studio

Fase di esecuzione dello studio

Fase di fine studio

Le presenti SOP sono intese come strumenti malleabili, che possono essere adattati alle esigenze della singola U.O. o del singolo studio, una volta fatti salvi i principi della Buona Pratica Clinica.

Inoltre, le SOP vanno riviste ed aggiornate ad intervalli regolari, indicativamente pochi mesi dopo la loro introduzione e, successivamente, circa una volta all'anno.

**L'attivazione delle SOP è necessaria in relazione all'esecuzione degli studi in cui lo sperimentatore principale figura anche come promotore ed è consigliata negli studi che prevedono un promotore esterno.**

## **Definizioni**

- Audit:** controllo, eseguito come per l'Ispezione, da parte del Promotore della sperimentazione clinica.
- AIC (Autorizzazione Immissione Commercio):** Autorizzazione all'Immissione in Commercio.
- Cecità:** situazione in cui gli attori coinvolti in una sperimentazione clinica (pazienti e sanitari) non sono al corrente del trattamento somministrato. Si distingue cieco semplice in cui il paziente (in genere) non sa quale trattamento tra quelli possibili gli viene somministrato e doppio cieco in cui sia il paziente che lo sperimentatore sono all'oscuro del trattamento somministrato. In alcuni casi la cecità può riguardare una terza persona (per esempio chi legge un esame). Nel caso di impossibilità ad utilizzare il cieco si parla di studio in aperto.
- Centro collaboratore/centro satellite:** centro, ove non opera lo sperimentatore coordinatore, che partecipa ad una sperimentazione multicentrica.
- Centro coordinatore:** centro a cui afferisce lo sperimentatore coordinatore.
- CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences):** organizzazione non profit, internazionale, non governativa creata congiuntamente dalla Organizzazione mondiale della sanità e dall'UNESCO; è stata parte attiva, tra le altre attività, nel promulgare le linee guida per una condotta etica nella ricerca.
- Consenso informato:** la decisione di un soggetto candidato ad essere incluso in una sperimentazione, scritta, datata e firmata, presa spontaneamente, dopo esaustiva informazione circa la natura, il significato, le conseguenze ed i rischi della sperimentazione e dopo aver ricevuto la relativa documentazione appropriata.
- Deficit del dispositivo (Device Deficiency, DD):** inadeguatezza di un dispositivo medico in relazione alla sua identità, qualità, durata, affidabilità, sicurezza o prestazioni, come malfunzionamento, uso improprio o errore di utilizzo ed etichettatura inadeguata.
- DGFDM:** direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico.
- Documenti sorgente (Source Document, SD):** documenti, dati e registrazioni originali, come ad esempio cartelle cliniche, registri clinici e amministrativi, note di laboratorio, diari dei soggetti, schede di valutazione, registrazioni della distribuzione del farmaco, radiografie, fascicoli dei soggetti, registrazioni conservate in farmacia, nei laboratori e nei dipartimenti medico-tecnici coinvolti nello studio clinico.
- Dossier per lo sperimentatore (Investigator Brochure, IB):** la raccolta di dati clinici e non clinici sul medicinale o sui medicinali in fase di sperimentazione che sono pertinenti per lo studio dei medesimi nell'uomo.
- DSUR (Development Safety Update Reports):** ovvero rapporti periodici sulla sicurezza dello sviluppo. Per tutta la durata della sperimentazione, una volta all'anno, lo sponsor fornisce agli Stati membri sul cui territorio la sperimentazione si svolge e al comitato etico, un elenco di tutti i sospetti di reazioni avverse serie inattese osservate nel corso dell'intero periodo ed una relazione sulla sicurezza delle persone sottoposte a sperimentazione clinica.

**Evento avverso (Adverse Event):** Qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale, e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento. Questo effetto avverso potrebbe essere causato dal farmaco assunto o da altri fattori, quindi nell'evento avverso non esiste il legame tra evento e farmaco.

**Evento avverso da Device (Adverse Device Effect, ADE):** evento avverso correlato all'uso di un dispositivo medico in sperimentazione.

**Effetto avverso grave imprevisto del dispositivo (Unanticipated Serious Device Effect, USADE):** effetto avverso grave del dispositivo che per sua natura, incidenza, gravità o esito non è stato identificato nel rapporto di analisi del rischio (inaspettato).

**Evento avverso serio (SAE) o reazione avversa seria (SAR):** Qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, ha esito nella morte o mette in pericolo la vita del soggetto, richiede un ricovero ospedaliero o prolunga una degenza in ospedale, o che determina invalidità o incapacità gravi o prolungate, o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

**Evento avverso non serio (Non-Serious Adverse Event, NSAE):** per Evento Avverso Non Grave si intende qualsiasi esperienza avversa al farmaco associata all'uso del prodotto sperimentale, che non sia un Evento Avverso Grave.

**Evento avverso serio da Device (Serious Adverse Device Effect, SADE):** effetto avverso del dispositivo che ha provocato una qualsiasi delle conseguenze caratteristiche di un evento avverso grave.

**Farmacovigilanza:** complesso di attività finalizzate a valutare in maniera continuativa tutte le informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e ad assicurare, per tutti i medicinali in commercio, un rapporto beneficio/rischio favorevole per la popolazione.

**Indagine clinica:** indagine sistematica su uno o più soggetti umani per valutare la sicurezza o le prestazioni di un dispositivo medico.

**Ispezione:** svolgimento da parte del Ministero della salute e/o di autorità regolatorie di altri Stati di un controllo ufficiale dei documenti, delle strutture, delle registrazioni, dei sistemi per la garanzia di qualità e di qualsiasi altra risorsa che le predette autorità giudicano pertinenti.

**Mascheramento:** è la tecnica messa in opera per mascherare il trattamento somministrato in modo che venga mantenuta la cecità durante lo studio.

**MdS:** Ministero della Salute.

**Medicinale sperimentale (Investigational Medicinal Product, IMP):** una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata.

**Numerosità campionaria:** numero di pazienti da arruolare in uno studio. Viene

determinato sulla base del disegno, della stima di effetto attesa e della variabilità delle misure, nonché di alcuni parametri statistici (errore alfa e potenza). Deve tenere conto di un possibile tasso di perdita dei pazienti (dropout).

**Promotore della sperimentazione:** una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica.

**Promotore no-profit:** struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico o persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali.

**Protocollo:** documento in cui vengono descritti l'obiettivo o gli obiettivi, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione; il termine «protocollo» comprende il protocollo, le versioni successive e le modifiche dello stesso.

**Randomizzazione:** allocazione casuale di pazienti a due o più gruppi di trattamento. Serve per bilanciare i fattori di confondimento, noti e non noti, tra i gruppi in trattamento. La randomizzazione può essere stratificata.

**RCP:** Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

**Reazione avversa (Adverse Drug Reaction, ADR):** qualsiasi reazione dannosa e indesiderata a un medicinale in fase di sperimentazione, a prescindere dalla dose somministrata.

**Scheda raccolta dati/ Scheda raccolta dati elettronica (CRF/eCRF):** documento su supporto cartaceo, ottico, oppure elettronico progettato per registrare tutte le informazioni richieste dal protocollo che devono essere riferite allo sponsor relativamente a ciascun partecipante allo studio.

**Soggetto:** la persona che partecipa a una sperimentazione clinica, sia come destinataria del medicinale in sperimentazione sia come controllo.

**Sospetta reazione avversa grave e inattesa (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction - SUSAR)** una reazione avversa di natura o gravità non prevedibili in base alle informazioni relative al prodotto (per esempio a quelle riportate nel dossier per lo sperimentatore se il prodotto è in sperimentazione o, nel caso di un prodotto autorizzato, nella scheda delle caratteristiche del prodotto)

**Sperimentatore:** un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro.

**Sperimentazione clinica multicentrica:** la sperimentazione clinica effettuata in base ad un unico protocollo in più di un centro e che pertanto viene eseguita da più sperimentatori; i centri in cui si effettua la sperimentazione possono essere ubicati solo in Italia, oppure anche in altri Stati dell'Unione Europea e/o Paesi terzi.

**Sperimentazione clinica su farmaco:** qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno a più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e

l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia.

**Sperimentatore coordinatore:** sperimentatore a cui viene attribuita la responsabilità del coordinamento degli sperimentatori nei diversi centri che partecipano ad uno studio multicentrico.

**Sperimentatore principale:** sperimentatore responsabile del gruppo di persone che svolgono una sperimentazione all'interno dello stesso centro.

**Sperimentazione su prodotti alimentari e alimenti a fini medici speciali nell'uomo:** sperimentazione clinica interventistica per testare l'effetto di prodotti alimentari o alimenti ai fini medici speciali.

Per testare effetti benefici sulla salute rivendicabili per prodotti alimentari ai sensi della normativa vigente devono essere soddisfatti due requisiti:

1) il prodotto oggetto dello studio deve essere effettivamente un alimento (quindi rispondere a tutta la legislazione alimentare applicabile);

2) lo studio deve essere finalizzato a dimostrare il contributo al mantenimento dell'equilibrio "omeostatico" di una determinata funzione dell'organismo, che non sia deteriorata in senso patologico, o a dimostrare la riduzione di un fattore di rischio di malattia.

Dimostrazioni di effetti benefici consistenti nel recupero da condizioni patologiche depongono per una attività terapeutica, la cui rivendicazione è vietata per prodotti con lo status di alimenti. Conseguentemente, se si vogliono dimostrare attività preventive/curative di malattie per un prodotto che potrebbe anche essere classificabile come alimento, lo studio rientrerebbe necessariamente nella sperimentazione clinica dei medicinali ([http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2795\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2795_allegato.pdf))

**Valutazione clinica dei dispositivi medici:** metodologia sistematica per la conferma dei requisiti clinici previsti per i dispositivi medici nelle loro normali condizioni di utilizzo e per la valutazione degli effetti collaterali e dell'accettabilità del rapporto rischi/benefici. ([http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2352\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2352_allegato.pdf))

Le SOP di seguito riportate sono state riviste e approvate dal Clinical Trial Quality Team (CTQT) della Fondazione e saranno riviste ogniqualvolta si renda necessario apportare una modifica; in ogni caso tutte le SOP devono essere riviste e riapprovate almeno una volta ogni 2 anni.

L'approvazione da parte del CTQT avviene in occasione di una seduta e deve essere verbalizzata; sul verbale deve essere riportata la versione e la data delle SOP approvate.

Le SOP sono disponibili all'indirizzo web

<http://intranet.sanmatteo.org/site/home/attivita-scientifica/sperimentazioni-cliniche/articolo1002064.html>

Tutto il personale della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo coinvolto in una sperimentazione clinica dovrà attenersi a tali SOP. Le SOP dovranno essere integrate con SOP specifiche per regolamentare eventuali procedure proprie della clinica dove si svolge

lo studio o proprie dello studio stesso (ove non già descritte nel protocollo).

Le eventuali SOP integrative dovranno essere conservate nello Study File; il personale coinvolto in tali SOP dovrà ricevere adeguato training.

### ***SOP 1 – Organizzazione e programmazione di uno studio***

Questa SOP fornisce una panoramica sull'organizzazione e programmazione di ogni studio clinico condotto nell'U.O. ed è volta ad identificare le attività chiave e le responsabilità operative. Essa rappresenta il punto di riferimento per tutte le altre SOP e va consultata, se necessario, in ogni fase dello studio.

Per qualsiasi tipo di studio (con o senza promotore esterno) è indispensabile adeguarsi alle specifiche richieste della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e creare, ove necessario, la SOP relativa.

#### Prima dell'avvio dello studio è necessario:

- Valutare la fattibilità dello studio in termini di personale, attrezzature, spazio ed in termini di arruolabilità dei pazienti (numero e tipologia).
- Definire il numero totale di pazienti da arruolare nello studio (applicabile per gli studi no-profit promossi dalla Fondazione), il numero di pazienti da arruolare nell'U.O., la procedura e il periodo di arruolamento.
- Per gli studi con promotore esterno, rivedere gli accordi economici, la polizza assicurativa, la politica di pubblicazione dei dati.
- Per gli studi senza promotore esterno, definire il finanziamento necessario alla copertura degli eventuali costi dello studio (e.g. acquisto di medicinali e altro materiale sanitario, i cui costi non sono attribuibili al SSN, rimborso degli esami che non rientrano nella normale pratica clinica).
- Stabilire/rivedere le procedure per la randomizzazione, la stratificazione e per il mantenimento del cieco, ove applicabile.
- Prevedere, ove necessario, la continuità terapeutica e definirne le modalità.
- Valutare spazi e modalità di archiviazione del materiale dello studio.
- Organizzare uno Study File, se necessario chiedendo assistenza al promotore dello studio o al CTQT della Fondazione (per gli studi sponsorizzati, generalmente lo Study File è fornito dallo sponsor).
- Ripartire le responsabilità all'interno del team coinvolto nello studio, attraverso la compilazione del "Delegation Log" (vedi SOP 2).
- Valutare le richieste laboratoristiche (inclusi eventuali laboratori esterni) e della Farmacia e organizzare ricezione e stoccaggio dei prodotti in studio.
- Prendere accordi con il promotore dello studio per la sottomissione al Comitato Etico e predisporre il materiale necessario.
- Prima dell'arruolamento del primo paziente, assicurarsi che:
  - tutto il personale coinvolto nello studio conosca il protocollo, l'Investigator's

- Brochure, la Scheda Raccolta Dati (CRF) e la procedura per la segnalazione degli eventi avversi.
- il Principal Investigator (PI) sia in possesso di regolare ed aggiornata certificazione di Good Clinical Practice (GCP).
  - in caso di utilizzo di una CRF elettronica (e-CRF), il personale incaricato dell'inserimento dei dati abbia seguito l'adeguato training per l'utilizzo del programma e/o abbia ricevuto eventuali manuali d'uso e le credenziali d'accesso personali
  - il personale coinvolto conosca il metodo da seguire per la registrazione del prodotto sperimentale ricevuto e ogni altra procedura clinica o di nursing specifica dello studio
- E' consigliabile organizzare un meeting di avvio dello studio, il cui verbale va archiviato nello Study File.

**N.B.: nessuno studio clinico può essere attivato prima che vengano ottenuti il parere favorevole scritto del Comitato Etico Competente e l'autorizzazione amministrativa della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo.**

Durante lo studio è necessario:

- Organizzare/partecipare a riunioni di aggiornamento per discutere del progredire dello studio.
- Discutere con il promotore l'eventuale necessità di rivedere la documentazione (protocollo, consenso informato, ecc.) qualora si riscontrassero difficoltà durante la conduzione dello studio.
- Trasmettere al Comitato Etico una relazione annuale sullo stato di avanzamento dello studio entro il 31 gennaio di ogni anno.
- Per studi farmacologici con promotore la Fondazione, predisporre ed inviare ad AIFA e per notifica al Comitato Etico lo DSUR annuale.
- Assistere i rappresentanti del promotore impegnati in monitoraggio, audit e altre visite.
- Assistere i rappresentanti degli enti regolatori impegnati in audit e altre visite.

Al termine dello studio è necessario:

- Assicurarci che tutte le attività dello studio (follow-up di tutti i pazienti, compilazione delle CRF, riconciliazione/smaltimento del prodotto sperimentale) siano state completate.
- Archiviare la documentazione come concordato.
- Restituire eventuale materiale al promotore dello studio, se previsto.
- Trasmettere al Comitato Etico una comunicazione attestante l'avvenuta conclusione e, entro 12 mesi, il Report finale.

### ***SOP 2 – Personale coinvolto nello studio: definizione delle responsabilità***

L'attribuzione delle diverse responsabilità è uno dei primi compiti da realizzare, nella fase che precede lo studio.

Lo sperimentatore principale è responsabile della buona conduzione dello studio. Deve essere professionalmente qualificato e legalmente riconosciuto, avere formazione ed esperienza nella ricerca nonché familiarità con gli argomenti dello studio. La posizione dello sperimentatore principale deve essere conforme alla normativa vigente in materia di conflitto d'interessi. Allo sperimentatore principale spetta anche assicurarsi che vengano rispettati i requisiti fissati dalla Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e dal Comitato Etico.

Quando necessario, lo sperimentatore principale può delegare le sue funzioni a uno o più collaboratori da specificare nel "Delegation Log", fermo restando che la responsabilità ultima rimane comunque dello sperimentatore principale.

Copia del "Delegation Log" va trasmessa al promotore in modo che sia informato sulla divisione di compiti e responsabilità del personale coinvolto nello studio.

La posizione di tutti gli sperimentatori partecipanti allo studio deve essere altresì conforme alla normativa vigente in materia di conflitto d'interessi.

### ***SOP 3 – Study Files e archiviazione***

Lo sperimentatore principale o persona da lui delegata è responsabile della preparazione e dell'aggiornamento dello Study File.

Lo Study File deve contenere tutta la documentazione dello studio, incluso il report finale (fanno parte dello Study File anche le CRF compilate qualora in forma cartacea, anche se generalmente sono conservate separatamente).

Lo Study File deve essere identificato con il codice del protocollo, il nome del promotore e il nome dello sperimentatore principale.

Lo Study File deve contenere i seguenti documenti di minima:

- Investigator's Brochure o Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per i farmaci o scheda tecnica e/o manuale d'uso per dispositivi medici o scheda tecnica e/o composizione per i prodotti alimentari.
- Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) ove applicabile
- Protocollo di studio, firmato e datato dallo sperimentatore principale, inclusi gli eventuali emendamenti
- Sinossi del protocollo.
- Modello di scheda raccolta dati (se trattasi di e-CRF, deve essere disponibile una stampa del database elettronico e un manuale di istruzioni per l'utilizzo)
- Modelli di foglio di informazione al paziente e modulo di raccolta del consenso, incluso le eventuali versioni emendate, e eventuale altro materiale da consegnare ai soggetti

- Istruzioni e documentazione relativa ad eventuali apparecchiature fornite dal promotore con eventuali manuali di istruzione
- Documentazione relativa agli aspetti economici dello studio e agli accordi firmati fra le parti (promotore, sperimentatore, CRO, ecc.)
- Documentazione relativa alla polizza assicurativa stipulata ad hoc per lo studio
- Approvazione del Comitato Etico inclusa l'approvazione di eventuali emendamenti
- Approvazione dell'Autorità Competente inclusa l'approvazione di eventuali emendamenti
- Autorizzazione amministrativa
- "Delegation log" compilato con i CV, firmati e datati, di tutto il personale coinvolto nello studio e i documenti attestanti l'avvenuto training
- Valori normali/range di riferimento per gli esami previsti dal protocollo e certificazione/accreditamento dei laboratori che eseguono gli esami
- Documentazione relativa alla gestione del prodotto sperimentale, incluso un esempio di etichetta applicata sul contenitore del/i prodotto/i in studio, ove applicabile
- Registro dei soggetti valutati (Screening Log)
- Lista dei codici e relativo identificativo dei soggetti (Identification log)
- Registro dei codici dei soggetti arruolati con data di arruolamento (Enrolment Log)
- Procedura di decodifica per gli studi in cieco (ove applicabile, da utilizzare in caso di emergenza)
- Consensi informati firmati
- CRF compilate, se cartacee
- Documentazione relativa alla segnalazione degli eventi avversi severi (SAE, SUSAR)
- Documentazione relativa agli incontri sullo studio e alle visite di monitoraggio
- Corrispondenza
- Relazioni sullo stato di avanzamento dello studio, DSUR e report finale

Nello Study File devono essere presenti i documenti originali; qualora questi siano conservati altrove, deve essere compilata una checklist con l'elenco dei documenti e l'indicazione del luogo in cui è conservato l'originale.

#### ***SOP 4 – Linee-guida specifiche a livello locale***

Lo sperimentatore principale è responsabile dell'osservanza dei requisiti stabiliti dalla Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e dal Comitato Etico, prima dell'avvio, durante e al termine dello studio stesso. Tale responsabilità si estende anche al periodo post-studio.

#### ***SOP 5 – Stesura e revisione del protocollo***

Lo scopo di questa SOP è quello di assistere il personale dell'U.O. nel processo di preparazione e revisione di un protocollo interno o nella valutazione di un protocollo preparato da un promotore esterno.

Nelle Norme di Buona Pratica Clinica, un protocollo è definito come “un documento in cui vengono descritti gli obiettivi di uno studio, la sua organizzazione, il disegno, la metodologia, le considerazioni statistiche”. Si aggiunge anche che “il protocollo normalmente fornisce il background dello studio e il suo razionale”.

È importante che le definizioni utilizzate siano chiare e univoche in tutte le sezioni del protocollo, anche nel caso di patologie molto comuni.

Il protocollo dovrà pertanto contenere almeno le seguenti informazioni:

- background e razionale
- obiettivi (obiettivo primario e obiettivi secondari)
- disegno dello studio (monocentrico o multicentrico, osservazionale o interventistico, se randomizzato, se in cieco, ecc.)
- numero dei soggetti da arruolare (n. totale e n. per ciascun centro)
- criteri di inclusione ed esclusione
- piano di trattamento
- eventuali terapie concomitanti e/o trattamenti farmacologici non ammessi dal protocollo
- procedure previste dal protocollo (es. esami diagnostici e di follow-up)
- procedura di randomizzazione e di mantenimento del cieco, ove applicabile
- durata dello studio (durata dell'arruolamento e durata totale)
- definizione di chiusura dello studio (se diversa dall'ultima visita dell'ultimo soggetto arruolato)
- calcolo della numerosità del campione/potenza
- definizione degli endpoints e analisi statistica
- gestione dei prodotti sperimentali (etichettatura, contabilità, tracciabilità del lotto, ecc.)
- sicurezza e modalità di gestione degli eventi avversi
- gestione dei dati e privacy
- considerazioni etiche
- procedure previste per il monitoraggio dello studio
- proprietà dei dati e politica di pubblicazione dei risultati
- elenco dei centri partecipanti (riportato all'interno del protocollo o preferibilmente allegato al protocollo come documento separato)

Il protocollo dovrà inoltre essere identificato da:

- titolo e acronimo
- codice del protocollo
- numero di EudraCT (se studio su farmaco)
- numero di versione e data
- registrazione su una banca dati pubblica di trials clinici, visibili su:  
<https://www.who.int/ictrp/en/>

La versione e la data del protocollo dovranno essere aggiornate ogni volta che viene effettuata una modifica.

Spetta al PI la responsabilità di rivedere i protocolli, siano essi promossi dalla Fondazione o da altra Organizzazione esterna, per gli aspetti etici, clinici, pratici e metodologici, se necessario in collaborazione con altro personale dell'U.O.

A revisione ultimata, il PI deve approvare il protocollo apponendo data e firma; eventuali criticità vanno discusse con il Promotore o all'interno dell'U.O. prima dell'approvazione.

### ***SOP 6 – Emendamenti alla documentazione***

Nel corso di uno studio può essere necessario apportare delle modifiche alla documentazione (protocollo, consenso, CRF, ecc.). I motivi possono essere diversi: per esempio, i criteri di inclusione possono rivelarsi troppo restrittivi rendendo difficoltoso l'arruolamento dei pazienti, possono verificarsi eventi avversi che rendono necessario un aggiustamento del dosaggio del farmaco in studio, il foglio informativo potrebbe risultare poco chiaro, o ancora durante la compilazione della CRF potrebbero emergere delle criticità che vanno eliminate.

Lo sperimentatore principale può segnalare la necessità di un emendamento, anche se la decisione ultima di emendare un documento spetta al promotore dello studio.

Gli emendamenti possono presentarsi sotto forma di documento separato (identificato da versione e data nonché dal codice/numero dell'emendamento) da aggiungersi al protocollo esistente: in questo caso è necessario inserire, dove appropriato, una nota leggibile e chiara che indichi l'esistenza dell'emendamento. Se invece le modifiche riguardano più punti, è consigliabile riscrivere l'intero documento, aggiornandone la versione e la data: in questo caso una copia della versione precedente va archiviata, annotando chiaramente, oltre alla data, che si tratta di una versione superata. Le restanti copie del protocollo precedente vanno restituite al promotore o distrutte, per evitare possibili confusioni con la nuova versione.

E' consigliabile comunque conservare una copia in cui tutte le modifiche apportate al documento siano evidenziate, per una più rapida lettura delle variazioni.

Se le modifiche apportate al protocollo sono da comunicare ai pazienti che partecipano allo studio, è necessario approntare una nuova versione del foglio informativo per il paziente e modulo di consenso informato che tenga conto dei cambiamenti per i soggetti da arruolare ed eventualmente un addendum per i pazienti già inclusi nella sperimentazione.

Un emendamento può essere sostanziale o non sostanziale; il D.M. del 21/12/2007 definisce sostanziale un emendamento che abbia un impatto sulla sicurezza o l'integrità fisica o mentale dei soggetti e gli aspetti etici della sperimentazione, sul valore scientifico

dello studio, sulla conduzione o la gestione dello studio, sulla qualità o la sicurezza di ogni IMP utilizzato nello studio. Per studi farmacologici interventistici, il cambio di PI presso il Centro costituisce emendamento sostanziale. Per gli altri tipi di studi, il cambio di PI è oggetto di notifica unicamente.

L'emendamento sostanziale deve essere sottoposto alla valutazione del Comitato Etico del centro coordinatore e dei diversi centri partecipanti allo studio e può essere implementato soltanto dopo che ha ricevuto l'approvazione scritta; l'emendamento non sostanziale deve invece essere soltanto notificato al CE. Fa eccezione il caso di emendamento sostanziale urgente (necessario per la protezione dei soggetti in studio), che viene notificato al CE e implementato immediatamente in tutti i centri.

Il PI deve firmare gli emendamenti solo dopo averli accuratamente revisionati. Deve inoltre assicurarsi che il personale coinvolto venga prontamente informato di qualsiasi modifica apportata.

### ***SOP 7 – Stesura e revisione della Scheda Raccolta Dati (CRF)***

Questa SOP va utilizzata prima dell'avvio dello studio, al fine di preparare/revisionare la Scheda Raccolta Dati (CRF) e individuarne eventuali criticità. Lo scopo è quello di apportare le correzioni necessarie in fase di bozza, prima che venga utilizzata per la raccolta dei 'dati reali'. La CRF, infatti, viene preparata dal promotore dello studio, ma andrebbe rivista da almeno uno dei componenti del team dello studio (che non abbia contribuito alla sua stesura); in particolare, tra i revisori dovrebbe esserci almeno una delle persone che sarà poi incaricata della raccolta dei dati nel corso dello studio.

Scopo della CRF è:

- raccogliere dati rilevanti in un formato specifico, in conformità ai requisiti Normativi e in accordo con il Protocollo
- consentire un'efficiente e completa elaborazione, analisi e reportistica dei dati
- avere un riscontro sulla fattibilità del protocollo

Nella stesura della CRF è consigliabile seguire la schedula del protocollo, in modo che sia rispettato l'ordine delle procedure di studio, allo scopo di agevolare la compilazione.

La CRF deve contenere soltanto i dati previsti dal protocollo che devono essere poi analizzati; è buona norma non richiedere di inserire due volte gli stessi dati.

E' inoltre consigliabile:

- Usare termini/abbreviazioni/acronimi conosciuti
- Specificare le unità di misura dei dati
- Chiarire come vanno raccolte le misurazioni (i.e.: Pressione Arteriosa da seduto, in piedi)
- Nel caso debba essere effettuato un calcolo, specificarne la formula da utilizzare

- Specificare il formato in cui inserire data e ora
- Se si richiede un giudizio fornire uno score con eventuali note/definizioni di chiarimento, evitando il più possibile i campi di testo libero

La CRF deve inoltre prevedere sempre una sezione, generalmente nelle prime pagine, per la valutazione dei criteri di inclusione/esclusione, sezioni per la registrazione delle terapie concomitanti e degli eventuali eventi avversi e da ultimo una sezione relativa all'eventuale interruzione prematura dello studio.

In fondo alla CRF deve inoltre essere previsto uno spazio per l'approvazione (firma e data) dello sperimentatore principale.

Può essere utile allegare alla CRF le istruzioni per la compilazione e la correzione dei dati e la lista delle abbreviazioni.

La CRF non deve contenere dati identificativi del paziente (p.es. ma non solo, nome e cognome, iniziali, data di nascita).

La CRF può essere predisposta in formato cartaceo o su supporto elettronico (e-CRF) e deve essere finalizzata prima dell'avvio dello studio.

Le CRF elettroniche devono soddisfare i requisiti di sicurezza dettagliati nelle GCP E6-R2 ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf))

### ***SOP 8 – Investigator's Brochure (IB)***

Il promotore deve fornire l'Investigator's Brochure (IB). L'IB contiene tutte le informazioni disponibili relative al farmaco oggetto dello studio, compresi i dati chimici, farmaceutici e tossicologici, nonché quelli relativi alla farmacocinetica e farmacodinamica negli animali, e i risultati degli studi clinici precedenti. L'IB deve contenere dati sufficienti a giustificare la natura, lo sviluppo e la durata dello studio.

L'IB potrà essere sostituito dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) quando il farmaco è autorizzato in uno degli Stati Membri e viene utilizzato secondo quanto previsto dall'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC)

Prima di iniziare la sperimentazione con un farmaco, tutti gli sperimentatori (sperimentatore principale e co-sperimentatori) devono conoscere il contenuto dell'IB. Una copia dell'IB deve essere sempre disponibile nello Study file per la consultazione.

Se, nel corso dello studio, emergono nuove informazioni, il promotore deve fornire a ciascun centro una versione aggiornata, o revisionata, dell'IB e lo sperimentatore principale deve assicurarsi che tutti i co-sperimentatori siano informati della nuova versione.

Si ricorda infine che l'IB contiene dati estremamente confidenziali a cui dovrebbero poter accedere solo ed esclusivamente le persone direttamente coinvolte nello studio.

***SOP 8bis – Documentazione tecnica dei prodotti oggetto di studi non farmacologici***

Per studi interventistici non farmacologici il promotore deve fornire tutta la documentazione tecnica relativa al prodotto in studio e suoi eventuali aggiornamenti che devono essere sempre disponibili nello Study file per la consultazione. Le disposizioni valide per la SOP 8 si applicano anche in questo caso.

***SOP 9 – Stima del numero di pazienti***

Nelle Norme di Buona Pratica Clinica viene specificato chiaramente che, nel protocollo di uno studio clinico, deve essere calcolato e giustificato il numero di pazienti da arruolare. Il biostatistico calcola la numerosità del campione secondo un determinato metodo, in base al disegno dello studio; le motivazioni della scelta devono essere specificate nella parte del protocollo relativa alla metodologia statistica.

Il numero di pazienti arruolabili presso la singola U.O. viene stimato con le seguenti modalità:

- *Valutazione delle cartelle cliniche e della documentazione relativa ai pazienti*

In caso di malattie croniche, si possono consultare le cartelle cliniche per ricercare pazienti con diagnosi adatta allo studio e che soddisfino i parametri di inclusione ed esclusione.

- *Pazienti giunti in osservazione nel periodo precedente allo studio*

Nel caso di una malattia acuta, ad esempio l'infarto miocardico, è possibile valutare l'afferenza dei pazienti giunti in osservazione nel periodo precedente allo studio.

- *Valutazione dell'arruolamento in studi precedenti*

Se nell'U.O. sono già stati condotti studi per la specifica condizione oggetto dello studio, è possibile utilizzare come guida il numero di pazienti arruolati in quello studio, fatta salva la sovrapposibilità dei criteri di inclusione ed esclusione.

N.B.: si ricorda che uno stesso paziente non può essere arruolato contemporaneamente in più studi clinici interventistici.

***SOP 10 – Obblighi verso il Comitato Etico (CE)***

Sulla base di quanto definito dall'art. 6 del D.Lgs. 211 del 24/06/2003, il Comitato Etico (CE) deve emettere il proprio parere prima dell'inizio della sperimentazione clinica in merito alla quale è stato interpellato, tenendo in considerazione:

- la pertinenza e la rilevanza della sperimentazione clinica e del disegno dello studio
- il rapporto rischio-beneficio

- il protocollo
- l' idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori
- il dossier per lo sperimentatore
- l' adeguatezza della struttura sanitaria
- l' adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da comunicare al soggetto e la procedura di consenso informato
- le disposizioni previste in materia di risarcimento in caso di danni o decesso
- i compensi, i rimborsi o gli emolumenti di qualsiasi natura che vengono corrisposti a fronte dell' esecuzione dello studio
- le modalità di arruolamento del soggetto

Lo sperimentatore ha i seguenti obblighi nei confronti del Comitato Etico:

Prima dell' avvio dello studio:

- Lo sperimentatore deve coadiuvare il promotore dello studio nella presentazione della domanda al Comitato Etico competente; per gli studi multicentrici deve essere individuato un Centro Coordinatore; l' approvazione dello studio da parte dei Comitati Etici dei centri satellite è subordinata all' approvazione del Comitato Etico del Centro Coordinatore.
- Le modalità e i tempi per la presentazione della domanda di approvazione vanno ricercati sul sito del Comitato Etico Competente. La procedura di sottomissione include anche la compilazione della modulistica interna a firma del direttore di struttura e dello sperimentatore principale. Per la presentazione della domanda ad altri centri, si consiglia di contattare il Comitato Etico locale, direttamente o attraverso il sito internet.
- Dopo la valutazione dello studio, il Comitato Etico emette parere, che può essere favorevole, favorevole sotto condizione, sospensivo o contrario. In caso di parere favorevole sotto condizione o di parere sospensivo, sarà necessario apportare ai documenti di studio (protocollo, foglio informativo, ecc.) le modifiche richieste dal CE e ripresentare allo stesso la documentazione modificata.

Lo sperimentatore potrà avviare lo studio solo dopo avere ricevuto la lettera di avvio successiva all' autorizzazione amministrativa.

Nel corso dello studio:

- Per gli studi promossi dalla Fondazione, lo sperimentatore deve comunicare al CE ed ad eventuali autorità competenti qualsiasi emendamento riguardante il protocollo e/o gli altri documenti relativi allo studio (Foglio informativo, modulo di consenso, Investigator's Brochure, ecc.)
- In caso di decesso notificato di un soggetto, lo sperimentatore ne dà comunicazione al promotore della sperimentazione ed al Comitato Etico fornendo ogni informazione aggiuntiva richiesta
- Lo sperimentatore deve comunicare al CE la data di arruolamento del primo paziente e trasmettere una relazione sullo stato di avanzamento dello studio almeno ogni 12 mesi.

Al termine dello studio:

- Lo sperimentatore deve informare il CE della conclusione dello studio o, se del caso, del suo mancato avvio.

Tutta la documentazione relativa agli scambi di corrispondenza con il Comitato Etico deve essere conservata nello Study File.

***SOP 11 – Assicurazione e indennizzi***

Scopo di questa SOP è descrivere la procedura per rendere disponibile un adeguato indennizzo ai soggetti che subiscano un danno a seguito della partecipazione a uno studio clinico.

Prima dell'avvio dello studio, il promotore della sperimentazione clinica deve presentare al comitato etico un certificato assicurativo in conformità con quanto previsto dal D.M. del 14/07/2009 a copertura dei danni cagionati al soggetto incluso nella sperimentazione e per l'intera durata della stessa.

Generalmente la polizza assicurativa viene stipulata dal promotore dello studio. Qualora, invece, essa non sia prevista, lo sperimentatore deve provvedere alla predisposizione di una polizza che assicuri i soggetti arruolati nell'U.O. Lo sperimentatore, in conformità alle procedure della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, dovrà pertanto prendere accordi con la Segreteria del CE, che provvederà ad inoltrare richiesta di preventivo e alla successiva stipula del contratto.

Lo sperimentatore deve sempre informare i soggetti che partecipano al protocollo di studio, anche tramite il foglio informativo, che la polizza assicurativa, che garantisce la copertura dei danni da responsabilità civile derivanti dalla sperimentazione stessa, non copre il valore eccedente il massimale e che la stessa è operante esclusivamente per i danni la cui richiesta di risarcimento sia stata presentata non oltre il periodo previsto in polizza.

Lo sperimentatore ha inoltre il compito di:

- identificare i fondi per la copertura dei costi della polizza;
- verificare l'esistenza della polizza assicurativa prima dell'arruolamento del primo paziente;
- comunicare alla Segreteria del CE il mancato avvio o la chiusura dello studio allo scopo di procedere con l'interruzione della polizza.

N.B.: poiché la polizza assicurativa viene stipulata per un numero di pazienti definito, qualora lo sperimentatore intenda modificare il numero di pazienti da arruolare dovrà darne comunicazione alla Segreteria del CE che provvederà all'adeguamento della polizza.

## ***SOP 12 – Laboratorio***

Nella maggior parte degli studi è necessario il prelievo di campioni da sottoporre a esami di laboratorio. Laddove non diversamente esplicitato dal protocollo, la gestione dei campioni avverrà in conformità al Sistema Qualità della Fondazione. Il PI è responsabile ultimo di detta procedura.

Quando disponibili, i risultati degli esami devono essere controllati dal responsabile dello studio o da una persona da lui delegata.

I prelievi dei campioni devono essere effettuati nel rispetto della tempistica stabilita nel protocollo.

Ricordiamo inoltre che:

- Occorre identificare il materiale necessario e verificarne la disponibilità attraverso il personale incaricato.
- È necessario documentare qualsiasi procedura che si discosti dalla normale routine dell'U.O.
- La documentazione dello studio deve essere accessibile a tutto il personale coinvolto nell'acquisizione e gestione dei campioni. Se sorgono difficoltà nel seguire il protocollo, occorre informare lo sperimentatore principale ed eventualmente il promotore dello studio.
- È necessario individuare il personale che lavorerà con i campioni, specificando nominativi e numeri telefonici di contatto, anche del personale di laboratorio.
- È necessario che il personale assista il promotore esterno nei contatti a livello locale.
- È necessario che l'acquisizione dei campioni venga condotta come stabilito nel protocollo. Qualora vi siano deviazioni, esse devono essere documentate e motivate e, se sono tali da poter avere un impatto sui risultati, occorre informare lo sperimentatore principale e l'eventuale promotore esterno.
- Occorre sottoporre, in tempi brevi, i risultati delle analisi di laboratorio all'attenzione dello sperimentatore, il quale deve valutarle seguendo la procedura concordata con il promotore (ad es. commentando la significatività clinica dei risultati e indicando le azioni da intraprendere). A valutazione avvenuta egli deve poi apporre data e firma.
- Se necessario, occorre consegnare al paziente i risultati delle analisi affinché le trasmetta al suo medico curante.

## ***SOP 13– Incontri con il promotore prima dell'avvio dello studio***

### ***Promotore San Matteo***

Prima dell'avvio ufficiale dello studio vi sarà almeno un contatto con il promotore dello studio, il quale presenterà la sperimentazione, conoscerà lo sperimentatore principale e gli altri membri del personale coinvolto e valuterà le strutture in cui verrà condotto lo studio

Lo sperimentatore principale e/o gli altri membri del personale devono:

- valutare la fattibilità del protocollo;
- valutare le necessità in termini di personale, attrezzature, costi, et al.
- discutere della divisione dei compiti in base alle procedure previste dallo studio

Il promotore dovrà condurre lo studio secondo le norme di Buona Pratica Clinica.

Tutta la documentazione relativa ai contatti/incontri con il promotore deve essere conservata nell' Investigator Study File.

### ***Promotore esterno***

Prima dell'attivazione di uno studio, lo Sponsor/CRO contatta il possibile PI della sperimentazione ed il personale (quando presente) che gestisce le sperimentazioni cliniche (es. study coordinator, infermiere di ricerca) per effettuare la "Valutazione della fattibilità", che permette di:

- verificare la potenzialità numerica del centro
- Verificare eventuali competitività con altri studi già aperti
- Verificare l'adeguatezza delle risorse (tempo, strutture, apparecchiature, personale).

Più in generale il promotore, dovrà verificare con lo sperimentatore principale la possibilità di condurre lo studio secondo le norme di Buona Pratica Clinica.

Tutta la documentazione relativa ai contatti/incontri con il promotore deve essere conservata nell'Investigator Study File.

### **Visita apertura studio**

Durante la visita di apertura dello studio, il promotore, eventualmente anche attraverso il Clinical Research Associate (Monitor) illustrerà lo studio ai suoi collaboratori e discuterà dell'eventuale divisione dei compiti in base alle procedure previste dallo studio e la gestione a tutto lo staff che parteciperà alla sperimentazione. Verranno compilati i moduli di delegation log e training log, relativi al personale, dovranno essere inoltre spiegate la gestione dei consensi informati, dei prodotti sperimentali, degli eventi avversi e dell'intera documentazione che andrà sempre archiviata all'interno dell'Investigator Study File dello studio.

### ***SOP 14 – Reclutamento dei pazienti e arruolamenti potenziali***

Il reclutamento dei pazienti non è un passaggio singolo, ma si articola in diversi momenti

quali:

- Identificazione dei pazienti;
- Richiesta e ottenimento del consenso informato;
- Screening dei pazienti;
- Randomizzazione, ove prevista
- Eventuali altri accertamenti, se necessari.

Al reclutamento dei pazienti fa seguito l'inizio del trattamento e l'esecuzione di tutte le procedure previste dal protocollo.

Il paziente si considera arruolato dal momento della firma del consenso informato.

Ogni potenziale candidato deve essere sottoposto alla procedura di reclutamento.

Prima di procedere con l'arruolamento, lo sperimentatore dovrebbe stendere una lista "Arruolamenti potenziali" che comprende l'elenco di tutti i potenziali pazienti arruolabili, dove riportare poi se il paziente è stato inserito nello studio o se ne è stato escluso e le motivazioni dell'esclusione. Questa lista permette il confronto di una popolazione potenziale con quella effettivamente arruolata ed è utile nel caso emergano sospetti di bias nel corso della valutazione dei dati.

Ricordiamo inoltre che:

- Al momento dell'arruolamento, a ciascun paziente verrà assegnato un codice/numero identificativo, compilando la "Lista dei codici di identificazione dei soggetti" (Identification log). Il codice assegnato ad un paziente che esce dallo studio anche immediatamente dopo la firma del consenso non può essere riutilizzato per un altro paziente.
- La "Lista dei codici di identificazione dei soggetti" dovrà essere archiviata nell'Investigator's Study File e separata dalla scheda raccolta dati dello studio. La "Lista dei codici di identificazione dei soggetti" prevede che vengano inseriti, accanto al codice del soggetto, i seguenti dati: nome, cognome, data di nascita, data di firma del consenso informato.

### ***SOP 15 – Consenso informato***

Il consenso, in base al Regolamento Generale Europeo 2016/679, operativo a partire dal 25 maggio 2018 (GDPR: General Data Protection Regulation), è qualsiasi manifestazione di volontà libera, specifica, informata e inequivocabile dell'interessato, con la quale lo stesso esprime il proprio assenso, mediante dichiarazione o azione positiva inequivocabile, al trattamento dei dati personali che lo riguardano.

Il soggetto mediante la firma del consenso informato accetta di partecipare allo studio.

Il presupposto indefettibile è che il soggetto che conferisce il consenso abbia la capacità giuridica per farlo.

Il consenso può costituire la base legittima appropriata solo se all'interessato vengono offerti il controllo e l'effettiva possibilità di scegliere se accettare i termini proposti o rifiutarli senza subire pregiudizio.

Il modulo di consenso informato deve essere totalmente scritto **in lingua italiana (compreso il titolo dello studio)** ed è costituito da due parti non separabili: 1) la scheda informativa per il paziente, in cui sono riportate le informazioni sullo studio; 2) il modulo in cui il soggetto di uno studio sottoscrive la dichiarazione del proprio consenso informato.

### 1) scheda informativa

Lo scopo della consegna di una scheda informativa e della sua discussione con il medico dello studio è di informare il paziente affinché possa consapevolmente aderire o meno ad uno studio clinico.

Pertanto dovrà trattare i seguenti punti:

- Descrizione della ricerca e dei suoi obiettivi;
- La necessità del consenso informato scritto;
- La presenza di specifici criteri di inclusione ed esclusione
- Il motivo per il quale ci si rivolge proprio a quella persona (lei è affetto da, dovrà sottoporsi a, ...);
- Il numero approssimativo dei soggetti coinvolti;
- I Paesi in cui si svolge (se molti, indicare il numero ed i continenti/il mondo);
- La durata dello studio;
- Il team medico che seguirà il paziente;
- Il disegno dello studio (uno o più bracci, in aperto o singolo/doppio cieco, osservazionale ...), spiegandone le caratteristiche e le eventuali criticità;
- Il tipo di trattamento in studio (se pertinente), specificando chiaramente se vi è un gruppo a placebo, il perché e spiegandone il significato. Indicare e spiegare modalità e probabilità di assegnazione ai diversi gruppi di trattamento;
- Le modalità di svolgimento dello studio: luogo, regime (ambulatoriale, DH, ricovero ordinario), numero delle visite/accessi e loro durata;
- Le fasi dello studio (screening/arruolamento, trattamento, follow-up), dettagliandone i contenuti in accertamenti, procedure, esami, spiegandone il motivo, identificando le eventuali procedure aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica previste dallo studio, sia in termini di tipologia che di frequenza
- Le responsabilità del soggetto in caso decida di prendere parte allo studio;
- I possibili benefici previsti, per la persona e per la collettività. Occorre spiegare chiaramente se non sono attesi benefici;
- I rischi/disagi correlati alle procedure, agli accertamenti, agli esami previsti dallo studio, ribadendo ciò che, eventualmente, è correlato all'iter diagnostico-terapeutico,

- rimandando alle specifiche informative in uso;
- I rischi inerenti la gravidanza e/o l'allattamento, sia per la partecipante, sia per la partner di un partecipante (si rammenta che la gravidanza non è un criterio di esclusione "a priori" e che, dunque, deve motivarsi in modo specifico l'esclusione, laddove non sia legata ad un farmaco in sperimentazione, la cui tossicità è nota, probabile o non ancora esclusa) e le eventuali indicazioni mirate al fine di evitare il concepimento, nonché quelle rivolte alla partecipante qualora iniziasse una gravidanza durante la partecipazione allo studio;
  - Gli effetti indesiderati dei prodotti sperimentali in studio, indicandone la frequenza e raggruppandoli per apparato eventualmente traducendo i termini tecnici in linguaggio più semplice. Se sono utilizzati anche prodotti sperimentali già in commercio, per gli effetti indesiderati correlati è possibile fare riferimento al foglietto illustrativo/scheda tecnica;
  - Le eventuali terapie farmacologiche concomitanti consentite e/o i farmaci/alimenti/integratori, che non possono essere assunti durante la partecipazione allo studio;
  - Le procedure o terapie alternative, con i relativi rischi e benefici;
  - La volontarietà della partecipazione allo studio, l'eventuale mancata adesione non comporta penalizzazioni, specie sotto il profilo assistenziale;
  - La facoltà di ritirare il proprio consenso in qualsiasi momento, senza fornire spiegazioni e senza che ciò pregiudichi il percorso diagnostico-terapeutico intrapreso, la qualità della cura e dell'assistenza fornite dall'equipe sanitaria, i diritti della persona, compreso quello al risarcimento di eventuali danni correlabili alla partecipazione allo studio;
  - Il soggetto sarà informato qualora si rendano disponibili informazioni che possono influenzare la sua volontà di continuare la partecipazione allo studio;
  - La possibilità che il medico decida di interrompere la partecipazione della persona, anche contro la sua volontà, per motivi di sicurezza clinica, di mancanza di efficacia del farmaco o più genericamente per motivi che saranno illustrati dal medico dello studio;
  - La possibilità, se prevista, di ricevere un rimborso delle spese di viaggio sostenute;
  - Il diritto al risarcimento di un eventuale danno correlato alla partecipazione allo studio, riferendo l'onere alla polizza per la responsabilità civile stipulata dalla Fondazione, che copre anche la responsabilità dei sanitari nell'ambito degli studi clinici o, in caso di esistenza di polizza ad hoc per lo studio, riportando gli estremi della polizza.

## **2) modulo di consenso informato**

Il modulo di consenso informato deve contenere le seguenti informazioni:

- La dichiarazione del medico in cui afferma di aver spiegato al soggetto lo studio, i potenziali rischi e benefici ed eventualmente l'esistenza di terapie alternative all'utilizzo del

farmaco

sperimentale.

- La dichiarazione sulla volontà del paziente di partecipare allo studio e che la mancata adesione comporterà comunque tutte le cure standard previste per la patologia, senza alcuna penalizzazione e con la dovuta e consueta attenzione assistenziale.
- La dichiarazione in cui si informa il soggetto che ha sempre la libertà di ritirarsi in qualsiasi momento senza fornire spiegazioni
- La dichiarazione di accessibilità della cartella clinica e all'utilizzo dei dati solo al personale autorizzato anche in caso di ritiro dallo studio.
- La dichiarazione di rispetto della normativa vigente in tema di privacy, attraverso l'anonimato dei dati personali nelle eventuali future pubblicazioni dei dati dello studio. E' consigliabile indicare che, con la sottoscrizione, il paziente autorizza l'utilizzo e il trattamento dei dati personali raccolti anche nell'ipotesi in cui egli/ella dovesse ritirarsi prima della conclusione dello studio.
- La possibilità di ottenere un indennizzo con l'indicazione degli estremi della copertura assicurativa con i relativi massimali e di libero accesso alle terapie necessarie nel caso in cui la partecipazione allo studio rechi danno al soggetto.

La procedura di raccolta del consenso informato del paziente non si limita alla consegna della scheda informativa e alla firma del modulo; essa include un ampio colloquio tra il paziente ed il PI o un altro medico dello studio, il cui nominativo deve essere depositato nel Delegation Form.

Durante il colloquio il medico deve fornire al paziente una spiegazione orale dello studio, usando un linguaggio non tecnico e dando ampio spazio ad eventuali domande del paziente.

Nella cartella clinica deve essere descritto come è avvenuto il colloquio tra medico e paziente,

sottolineando che:

- 1) il paziente ha avuto modo di porre domande e ha ottenuto risposte esaustive;
- 2) il paziente ha liberamente firmato il modulo di consenso;
- 3) il paziente ha ricevuto copia del modulo di consenso informato
- 4) Riportare la versione di consenso informato firmata dal paziente;

Il merito all'acquisizione del consenso questo deve essere:

- compilato in ogni sua parte;
- **firmato e datato** dal paziente o dal suo rappresentante legale riconosciuto
- firmato e datato, davanti al paziente, dal medico che ha condotto il colloquio relativo all'ottenimento del consenso informato e il cui nominativo deve essere incluso nel Delegation Form.

L'originale del modulo di consenso informato deve essere archiviato nell'Investigator's file;  
**una copia va consegnata al paziente.**

Deve esser altresì predisposto il modulo di consenso al trattamento dei dati personali secondo quanto prescritto dal garante della privacy

### ***SOP 16 – Ottenere il consenso informato per i pazienti che non sono in grado di fornirlo***

La normativa europea introduce obblighi supplementari per particolari categorie di soggetti. Se uno studio clinico include soggetti non pienamente capaci di intendere e di volere, la decisione sul consenso informato sarà presa dal legale rappresentante, un tutore (art. 414 del Codice Civile) o l'amministratore di sostegno (art. 404 del Codice Civile). Soggetti in queste condizioni non possono essere inclusi in sperimentazioni non terapeutiche (cioè in cui non è prevedibile un beneficio terapeutico per il soggetto o un beneficio a fini preventivi) neppure con il consenso del rappresentante legalmente riconosciuto.

Nel caso di persone legalmente incapaci e come tali incapaci di prestare il proprio consenso, è necessario redigere un foglio informativo per il tutore ed un foglio informativo per la persona incapace, adeguato alle sue possibilità di comprensione. Il consenso alla sperimentazione deve essere prestato dal tutore. Tale nomina deve risultare da un espresso provvedimento giudiziale.

I soggetti inabilitati (art. 415 del Codice Civile) possono invece consentire validamente il consenso, tuttavia deve essere predisposto anche uno specifico consenso per il curatore, trattandosi in questo caso (la partecipazione ad una sperimentazione clinica) di una azione da ritenersi di "straordinaria amministrazione".

#### *Soggetti minorenni di età compresa tra i 14 e i 18 anni*

La sperimentazione sui **minori** di età 14-18 anni è vincolata non solo all'espressione del consenso informato di chi esercita la potestà genitoriale (genitori o tutore o curatore), ma anche dell'assenso informato del minore. In questi casi è quindi necessario redigere uno specifico foglio informativo per il legale rappresentante (artt. 316, 317, 317 bis, 343 del Codice Civile) ed un foglio informativo per i minori adeguato alle loro possibilità di comprensione.

#### *Soggetti minorenni di età inferiore ai 14 anni*

I minori di 14 anni devono comunque essere informati, con un linguaggio adeguato all'età e alle capacità di comprendere. Il consenso informato è sottoscritto da entrambi i genitori o dal tutore.

#### *Soggetti incapaci di leggere o scrivere*

In questi casi è necessario un testimone imparziale, ossia una persona indipendente dallo

studio, che non debba essere influenzata in alcun modo dalle persone coinvolte nello studio. Nel caso in cui il soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto non siano in grado di leggere, il testimone imparziale deve essere presente alla procedura di informazione del soggetto, deve leggere tutte le altre informazioni scritte fornite al soggetto, deve leggere il modulo di consenso informato e deve essere presente al momento dell'ottenimento del consenso, sottoscrivendo poi il modulo al posto del soggetto.

Qualora venga utilizzata questa procedura di consenso testimoniato, devono essere necessariamente descritte le modalità con le quali è stato selezionato il testimone, le modalità con le quali sono state fornite le informazioni e ottenuto il consenso. La procedura di informazione e di ottenimento del consenso informato dei soggetti incapaci dovrà essere descritta nel protocollo.

### ***SOP 17 – Randomizzazione e stratificazione***

In uno studio clinico controllato viene utilizzata la randomizzazione per bilanciare i fattori di confondimento, noti e non noti, tra i gruppi in trattamento. Per randomizzazione, si intende l'allocazione casuale di pazienti a due o più gruppi di trattamento.

La lista di randomizzazione viene generata utilizzando un sistema validato, basato su un generatore di numeri pseudo-casuali, in modo che l'assegnazione al gruppo di trattamento sia riproducibile e non prevedibile. Generalmente viene utilizzata la tecnica di randomizzazione a blocchi. L'algoritmo di generazione della lista di randomizzazione, comprendente anche l'informazione sulla dimensione dei blocchi, viene conservato dallo statistico dello studio. L'accesso ai codici deve essere controllato e documentato.

La procedura di randomizzazione deve essere specificata nel protocollo e il PI deve approvarla dal punto di vista etico e clinico.

In presenza di uno o più importanti fattori di confondimento per cui si voglia garantire il bilanciamento tra gruppi di trattamento, è possibile predisporre una randomizzazione stratificata.

Tipicamente in uno studio multicentrico, la randomizzazione viene spesso stratificata per centro.

Un numero eccessivo di fattori di stratificazione può compromettere il bilanciamento (strati senza pazienti) e renda anche complicato lo svolgimento dello studio.

La randomizzazione può essere effettuata secondo diverse modalità:

1. Via interfaccia web
2. Via mail/telefono
3. Con sistema delle buste chiuse

La lista di randomizzazione non dovrà essere nota agli sperimentatori e deve essere conservata in un luogo diverso dallo Study File. La gestione della lista può essere responsabilità del promotore o di una società da lui designata.

### ***SOP 18 – Cieco: Codici e apertura dei codici***

Molti studi sono condotti in cieco, onde evitare che pazienti e medici siano portati a valutare diversamente la risposta al trattamento somministrato. A questo scopo è necessario che il trattamento per ciascun braccio sia identificato con un codice (es. farmaco A, farmaco B) che non deve comunque essere noto alle persone che operano in cieco. Si distinguono, modalità doppio cieco (sperimentatore e paziente non sono a conoscenza del trattamento) e singolo cieco (paziente non è a conoscenza del trattamento).

In alcuni casi, quando non è possibile mascherare il trattamento, ad esempio se la modalità di somministrazione è diversa, vi sarà unicamente un “cieco esterno” che valuterà gli outcomes dello studio, rimanendo all’oscuro rispetto all’allocazione del trattamento (es. lettura centralizzata degli esami, analisi statistica).

Nel protocollo vanno descritte:

1. le modalità messe in opera per mantenere la cecità (mascheramento);
2. i casi in cui sia necessaria l’apertura dei codici (generalmente in seguito a eventi avversi);
3. le procedure di apertura dei codici, di cui dovranno essere a conoscenza gli sperimentatori

L’apertura dei codici è possibile al PI e talvolta anche a qualche altro sperimentatore, dopo consultazione con il Monitor o con il promotore. L’apertura del codice di un paziente deve essere documentata e motivata in un documento allegato allo Study File.

### ***SOP 19 – Compilazione della scheda raccolta dati (CRF)***

Le schede raccolta dati (CRF) sono lo strumento di trasferimento dei dati dal centro sperimentale al Promotore della sperimentazione. Sono tra la documentazione ufficiale dello studio per gli organismi competenti e vengono sottoposte ad attento esame nel corso di audit ed ispezioni. Le schede di raccolta dati, pertanto, devono avere versione e data del documento. Racchiudono tutte le informazioni richieste dal protocollo di studio in relazione a ciascun paziente. Vanno sempre compilate in modo chiaro, preciso e completo, inserendo i dati corretti, opportunamente estrapolati da documenti originali (source document), quali cartelle cliniche o ambulatoriali, referti, diari infermieristici, ecc.

La CRF dovrebbe contenere unicamente dati codificati, evitando per quanto possibile campi liberi.

Tali dati costituiscono la base non solo per l’analisi statistica, ma anche per il Trial Report e le successive pubblicazioni. Per la tutela della privacy, non devono essere inseriti in CRF i dati identificativi dei pazienti (es. nome e cognome, iniziali, data di nascita completa). Il PI deve essere in possesso dell’elenco dei pazienti arruolati, con i codici identificativi associati

alla scheda raccolta dati. Al termine dello studio il suddetto elenco deve essere archiviato. Se la CRF prevede che siano allegate copie dei referti, i dati identificativi del paziente devono essere opportunamente cancellati e sostituiti dal solo codice del soggetto.

Firmando le CRF, il PI attesta di ritenere che i dati in esse riportate siano completi e corretti. In alcune CRF è richiesta una firma per pagina, in altre una sola firma sulla pagina finale.

Due sono le tipologie di CRF:

- cartacea
- elettronica

#### 1. CRF cartacea

- Nel corso della compilazione di una CRF cartacea, in caso di errore i dati devono essere cancellati con una riga, in modo che rimangano leggibili. La correzione deve essere sempre siglata (iniziali nome e cognome) e datata. Se, per qualsiasi ragione, non è possibile compilare la scheda in tutte le sue parti, non si devono comunque lasciare spazi vuoti, in quanto essi sono difficili da interpretare per le persone che si occupano del data entry. A seconda del caso, si inserisca *dato non noto*, *dubbio*; *esame non eseguito*, ecc., evitando l'ambigua formulazione *non disponibile*.

I valori di laboratorio al di fuori dei range concordati, o che mostrano variazioni notevoli da una valutazione all'altra, dovrebbero essere messi in evidenza con una nota di conferma per evitare che il valore anomalo possa essere percepito come errore di trascrizione del dato.

#### 2. CRF elettronica

Le schede raccolta dati elettroniche (eCRF) stanno diventando sempre più diffuse. Tuttavia la loro produzione è notevolmente più complessa ed è necessario che siano conformi alle normative vigenti. I software utilizzati devono essere validati e sicuri.

L'accesso alle schede raccolta dati elettroniche deve avvenire tramite password personali con una scadenza che rispetti le normative vigenti. Il sistema deve sempre garantire la tracciabilità degli accessi e delle modifiche ai dati. Devono inoltre essere previsti dei backup automatici e con una frequenza regolare. Anche in presenza di una CRF elettronica, è comunque necessario archiviare un modello cartaceo della CRF nell'Investigator's Study File. L'utilizzo delle schede raccolta dati elettroniche in uno studio prevede che tutte le sedi degli sperimentatori dispongano di accesso sufficiente e affidabile ai computer e ad Internet. Tramite le impostazioni di regole ed alert automatici, gli errori di inserimento dati possono essere rilevati direttamente. I dati sono a disposizione dello sponsor in tempo reale. È inoltre possibile una più rapida risoluzione delle queries. Durante la costruzione di un database elettronico la codifica tramite scelte multiple, può permettere una raccolta più omogenea dei dati. Monitor o data manager hanno subito la possibilità di richiedere la

revisione del dato. Nelle CRF elettroniche devono sempre essere implementati una serie di controlli incrociati, i cosiddetti edit checks, che riducono la possibilità di inserire un dato errato o non congruente. Una corretta impostazione di questi controlli in fase di analisi della eCRF riduce di molto la possibilità di inserimenti non coerenti con i source data.

### ***SOP 20 – Prodotto sperimentale in studio***

Scopo di questa SOP è assicurare che tutte le fasi della gestione del prodotto sperimentale vengano condotte e documentate in modo adeguato.

Il PI, o persona da lui delegata, è responsabile delle seguenti attività:

- ricezione, stoccaggio, restituzione o distruzione del prodotto sperimentale
  - etichettatura
  - assegnazione/somministrazione al soggetto
  - tracciabilità del lotto e della data di scadenza del prodotto somministrato
  - valutazione della “compliance” del paziente.
- 
- Le procedure di ricezione, stoccaggio e distribuzione dei prodotti sperimentali devono essere discusse con il promotore e con la Farmacia prima di presentare lo studio al Comitato Etico e concordate prima dell’arrivo del primo lotto, in conformità alle procedure della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo. Questo include quanto segue:
    - la consegna dei prodotti sperimentali dovrà avvenire presso la Farmacia: il farmacista responsabile comunicherà allo sperimentatore via fax/e-mail l’avvenuto ricevimento; i prodotti sperimentali, dopo le opportune verifiche, dovranno essere ritirati dal PI o da persona delegata;
    - il luogo di conservazione del prodotto sperimentale dovrà garantire l’accesso limitato, ma consentito in ogni momento, al responsabile della gestione dei prodotti sperimentali stessi, come da opportuna documentazione. Nel caso lo studio richieda un intervento del farmacista in termini di stoccaggio, contabilità, preparazione, randomizzazione, ecc., lo stesso dovrà essere concordato con la Farmacia prima di presentare lo studio al Comitato Etico;
    - l’etichettatura delle confezioni dovrà essere conforme alla normativa vigente: Annex 13-Good Manufacturing Practice ([https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2009\\_06\\_annex13.pdf](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2009_06_annex13.pdf))
    - la preparazione dei moduli per la ricezione dei prodotti sperimentali dovrà essere completata prima dell’arruolamento del primo paziente e i moduli dovranno essere compilati di volta in volta, informando il promotore dell’avvenuta ricezione dei lotti;
    - la preparazione dei moduli per la consegna del prodotto sperimentale al paziente

dovrà essere completata prima dell'arruolamento del primo paziente i moduli dovranno essere compilati di volta in volta indicando il riferimento allo studio, il numero/codice identificativo del paziente, la data della consegna del prodotto, il numero di lotto e la data di scadenza; per eventuali prodotti resi al termine dello studio, si dovranno indicare la quantità resa, la data, se le confezioni erano integre e, per qualsiasi anomalia, la relativa motivazione.

- I prodotti sperimentali in studio devono essere somministrati/utilizzati solo ed esclusivamente come da protocollo e lo sperimentatore incaricato deve istruire il soggetto sulle eventuali modalità di assunzione, inclusa la compilazione del relativo diario, laddove previsto.
- Se il protocollo permette aggiustamenti del dosaggio o un regime di somministrazione flessibile, il PI deve stabilire, eventualmente in accordo con il promotore, a chi è consentito modificare le dosi e documentare tali scelte.
- I problemi di "compliance" devono essere documentati. Nel caso in cui il protocollo non sia abbastanza esplicito sulla gestione dei pazienti che non assumono/utilizzano regolarmente il prodotto sperimentale spetta al PI, in accordo con il promotore, decidere se il paziente possa o meno continuare a partecipare allo studio.
- Il responsabile della gestione dei prodotti sperimentali in studio e la Farmacia devono essere disponibili per le visite del Monitor, che controllerà tutta la documentazione e lo stoccaggio delle confezioni.
- Le procedure di smaltimento dei prodotti sperimentali rimasti inutilizzati o scaduti al termine di una sperimentazione clinica devono essere definite di volta in volta dal promotore in accordo con la Farmacia.

### ***SOP 21 – Visite del Monitor***

Le visite di monitoraggio accertano la regolare conduzione dello studio e l'applicazione delle Norme di Buona Pratica Clinica.

Il monitoraggio di uno studio clinico è definito dalle GCP come:

“Supervisione dell'andamento di uno studio clinico per garantire che questo venga effettuato, registrato e relazionato in osservanza del protocollo, delle Procedure Operative Standard (Standard operative procedure - SOP), delle GCP e delle disposizioni normative applicabili”.

L'attività di monitoraggio è affidata a responsabili (monitor/CRA) nominati dal promotore dello studio. I monitor devono aver ricevuto una formazione adeguata, tale da portare ad un'elevata conoscenza del protocollo, del prodotto sperimentale in studio, nonché del consenso informato, delle Procedure Operative Standard, delle GCP e delle normative.

Le finalità dell'attività di monitoraggio sono essenzialmente tre:

1. salvaguardare i diritti e il benessere dei soggetti; il monitor ha il compito di verificare che il paziente abbia firmato il consenso informato, condizione imprescindibile per il suo ingresso nello studio;
2. accertarsi che i dati raccolti siano accurati, completi e verificabili: controllare la consistenza di tali dati e la loro tracciabilità mediante la revisione dei "documenti originali", tra cui referti di esami strumentali e di laboratorio, lettere mediche, diario clinico e piani terapeutici;
3. garantire che lo studio venga condotto secondo le norme di buona pratica clinica, il protocollo e le normative applicabili.

Al Monitor dovrà quindi essere garantito l'accesso diretto ai documenti originali per la verifica delle procedure e/o dei dati, fermo restando che deve comunque mantenere la riservatezza sui documenti visionati.

Il monitor deve seguire le procedure operative standard scritte e stabilite dal promotore, così come le procedure che sono indicate specificamente dal promotore per il monitoraggio in una data sperimentazione.

Sulla base delle procedure standard e del protocollo dello studio viene steso il manuale di monitoraggio.

Tale documento è suddiviso in più parti:

- introduzione
- piano di monitoraggio e procedure di monitoraggio, utili per pianificare l'attività del monitor durante lo svolgimento della sperimentazione
- vari allegati, tra cui il modello che verrà utilizzato per la stesura del report di monitoraggio, ossia una relazione che contiene un riassunto di ciò che il monitor ha controllato e le sue osservazioni riguardanti provvedimenti intrapresi o da intraprendere e/o provvedimenti raccomandati per garantire la conformità dei dati.

Esistono diverse tipologie di visite di monitoraggio:

- la visita di pre-studio che viene svolta prima dell'inizio della sperimentazione per verificare che la struttura sia idonea e il personale competente;
- la visita di inizio studio (SIV) intesa come un momento di formazione per lo staff clinico partecipante;
- Le visite di monitoraggio in itinere, il cui numero varia in base a quanto stabilito attraverso il manuale di monitoraggio;
- la visita di chiusura (COV), ha lo scopo di risolvere le questioni irrisolte presso il centro sperimentale e di chiudere ufficialmente lo studio.

In generale per le visite di monitoraggio è necessario predisporre:

- i consensi informati dei pazienti arruolati;
- le CRF che devono essere aggiornate, incluse le eventuali correzioni in sospeso dalla visita precedente;
- la cartella clinica del paziente, ove applicabile, e tutti i documenti originali che sono stati utilizzati per la compilazione della CRF;
- lo Study File.

È inoltre raccomandabile fornire al Monitor un luogo idoneo (stanza riservata, scrivania dedicata) dove poter esaminare la documentazione.

Terminata l'analisi dei documenti, il Monitor incontrerà il personale coinvolto nello studio per discutere eventuali problemi riscontrati. È auspicabile che il PI si renda disponibile, almeno per un arco di tempo congruo. Qualora il Monitor desiderasse visionare e valutare le strutture coinvolte nello studio e la Farmacia, occorre guidarlo in queste visite.

Se la visita ha luogo in seguito a un evento avverso grave, il Monitor deve preventivamente informare il PI circa eventuali richieste specifiche.

È necessario, ove possibile, risolvere durante la visita tutte le deviazioni riscontrate, recuperando i dati eventualmente mancanti e apportando le eventuali correzioni.

Al termine della visita, il Monitor redige il report, che dovrà essere conservato nel Trial Master File del promotore, e una lettera di follow-up, che sarà spedita al PI e che dovrà essere archiviata nello Study File del centro.

## ***SOP 22 – Vigilanza nelle Sperimentazioni Cliniche***

### ***Farmacovigilanza su prodotti medicinali per uso umano***

La Farmacovigilanza consiste nell'attività di raccolta e notifica, da parte degli Sperimentatori e del Promotore, di eventi avversi/reazioni avverse occorse a pazienti arruolati in sperimentazioni cliniche con prodotti medicinali per uso umano, conformi alla normativa vigente, in particolare al Regolamento UE 1235/2010, la cui applicazione è operativa dal 2 luglio 2012, ed alla Direttiva 2010/84/UE, in vigore dal 21 luglio 2012.

Tutti gli eventi avversi che si manifestano in un paziente o in un soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica devono essere raccolti, descritti nei source document e riportati nelle apposite CRF, indipendentemente dalla gravità degli eventi e dalla sussistenza o meno del rapporto di causalità con l'IMP. Per la notifica di eventi avversi si fa riferimento al Decreto Legislativo 211/2003 articoli 16, 17 e 18. Si vedano a tal proposito le definizioni, riportate all'inizio del documento, di evento avverso (AE), reazione avversa (ADR), evento avverso serio (SAE), reazione avversa seria (SAR), sospetta reazione avversa seria inattesa (SUSAR) e rapporti periodici sulla sicurezza dello sviluppo (DSUR).

Lo sperimentatore principale deve valutare:

- Gravità dell'evento,
- Rapporto di causalità tra IMP e/o la terapia concomitante e l'evento avverso,
- Se l'evento è atteso o non atteso rispetto al documento di riferimento indicato nel protocollo.

Il promotore dello studio dovrà provvedere alla comunicazione delle reazioni avverse inattese all'AIFA, tramite il form CIOMS (Allegato 1), a tutti i centri coinvolti nello studio e a tutti i comitati etici interessati, nonché all'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione

Per le sperimentazioni della durata  $\geq 12$  mesi, il Promotore ha il compito di redigere i Rapporti periodici sulla sicurezza (DSUR) del prodotto medicinale sperimentale e il successivo invio ad AIFA e a tutti i Comitati etici interessati con cadenza annuale e per tutta la durata della sperimentazione clinica. Le modalità e i tempi per la segnalazione dei SAEs e dei SUSARs devono essere definite nel protocollo di studio ed essere conformi alle normative vigenti.

In merito agli studi osservazionali, le reazioni avverse dovranno essere segnalate da parte dello sperimentatore al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza analogamente a quanto previsto dalle normative vigenti per le segnalazioni spontanee post-marketing (in allegato 2 le Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci G.U. n. 76 del 31 marzo 2008).

### **Dispositivovigilanza**

La Dispositivovigilanza consiste nell'attività di raccolta e notifica, da parte degli Sperimentatori e del Promotore, di eventi avversi/reazioni avverse gravi, occorse a pazienti arruolati nelle indagini cliniche con dispositivi medici e diagnostici in vitro senza marcatura CE o con marcatura CE utilizzati al di fuori dell'indicazione per la quale sono stati autorizzati oppure con marcatura CE, ma modificati nella loro struttura. Si vedano a tal proposito le definizioni, riportate all'inizio del documento, di deficit del dispositivo (DD), evento avverso da device (ADE), evento avverso serio da device (SADE), reazione avversa seria (SAR), effetto avverso grave imprevisto del dispositivo (USADE)

La normativa relativa ai dispositivi medici è riportata nel Regolamento UE 745/2017 del 5 aprile 2017 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE.

E' responsabilità dello Sperimentatore segnalare tutti gli eventi avversi seri attesi ed inattesi secondo la normativa vigente -MEDDEV2.7/3 come dettagliato nelle linee Guida Meddev

2.7.3, revision 3, May 2015

(<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/16477/attachments/1/translations/it/renditions/native>) e le raccomandazioni del Ministero della Salute “Le indagini Cliniche dei dispositivi medici” [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2352\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2352_allegato.pdf), conformemente alla legislazione italiana vigente relativa ai dispositivi medici e secondo le procedure interne della Fondazione.

### **Vigilanza degli alimenti ai fini medici speciali, integratori ed erboristici**

La vigilanza degli alimenti a fini medici speciali, integratori ed erboristici consiste nell'attività di raccolta e notifica, da parte degli Sperimentatori e del Promotore, di eventi avversi/reazioni avverse gravi, occorse a pazienti arruolati nelle indagini cliniche.

Si definisce evento avverso qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un soggetto che ha assunto l'alimento e che non ha necessariamente un rapporto causale con tale assunzione; evento avverso grave qualsiasi evento clinico dannoso che, a prescindere dalla quantità di alimento assunta, impone un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso, comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata, risulta in un'anomalia congenita o in un difetto alla nascita, mette in pericolo la vita del soggetto o ha esito letale; reazione avversa grave e inattesa una reazione avversa grave la cui natura, gravità o esito non è coerente con le informazioni di riferimento sulla sicurezza.

E' responsabilità dello sperimentatore, in quanto promotore dello studio, adempiere agli obblighi di vigilanza degli eventi e reazioni avversi, definiti nelle GCP e ribadite nel documento rilasciato dal Ministero della Salute “Linee di indirizzo sugli studi condotti per valutare la sicurezza e le proprietà di prodotti alimentari” (revisione del novembre 2018) stampabile dal link [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2795\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2795_allegato.pdf). Inoltre è necessario segnalare al Comitato Etico tutti gli eventi avversi seri (SAEs) che si verificano durante lo studio e tutte le eventuali SUSAR, secondo la normativa vigente. La segnalazione degli stessi va inoltrata anche all'indirizzo [foodtrials@sanita.it](mailto:foodtrials@sanita.it) riportato nel documento succitato.

### ***SOP 23 – Conclusione, conclusione anticipata o sospensione temporanea di una sperimentazione***

Salvo indicazioni diverse presenti nel protocollo, la conclusione della sperimentazione coincide con l'ultima visita dell'ultimo paziente arruolato; qualsiasi eccezione deve essere giustificata nel protocollo.

Un'eventuale modifica della definizione di conclusione della sperimentazione deve essere comunicata come emendamento sostanziale.

Il promotore comunica mediante una lettera ufficiale al proprio Comitato Etico, e eventualmente ai Comitati dei centri satellite, la conclusione e chiusura dello studio. In caso

di studio farmacologico, la comunicazione deve essere fatta anche ad AIFA mediante il portale dell'Osservatorio, compilando dettagliatamente la sezione relativa alla conclusione dello studio, che dovrà poi essere stampata, firmata, datata e caricata nel portale.

Le dichiarazioni, da inviare all'AIFA entro 90 giorni dal termine della sperimentazione, sono relative a:

- data della conclusione in Italia;
- data della conclusione nell'ultimo centro partecipante nel mondo.

Uno studio può concludersi anticipatamente o essere sospeso per un determinato periodo di tempo per diverse ragioni, quali decesso di pazienti, eccessiva tossicità/scarsa tollerabilità, mancanza di efficacia dei prodotti in studio o a seguito di nuovi risultati che ne modificano il rapporto rischio-beneficio.

La chiusura anticipata può essere legata anche al completamento anticipato dell'arruolamento, difficoltà di reclutamento, rinuncia dello sperimentatore o altro.

La conclusione anticipata o la sospensione temporanea può essere decisa:

- dal promotore;
- dallo sperimentatore principale;
- dall'AIFA, indipendentemente dal fatto che sia Autorità Competente;
- dall'ISS o Ministero della Salute nei casi in cui essi siano Autorità Competente;
- dal Comitato Etico qualora siano venute a mancare le condizioni della domanda di autorizzazione.

La chiusura anticipata o la sospensione temporanea può riguardare un solo centro e può essere determinata da:

- non conformità, grave e/o persistente, al protocollo, alle SOP, alle Norme di Buona Pratica Clinica e/o alle disposizioni normative da parte di uno sperimentatore o di un centro;
- revoca dell'approvazione da parte del Comitato Etico;
- impossibilità, per qualsiasi ragione personale o professionale imprevista da parte dello sperimentatore, di procedere nella conduzione dello studio;

La conclusione, la conclusione anticipata o la sospensione temporanea devono essere notificate al Comitato Etico e all'Autorità Competente.

In caso di sospensione temporanea, il promotore, per poter riprendere la sperimentazione, deve farne richiesta al Comitato Etico mediante un emendamento sostanziale. Se invece la sperimentazione non viene ripresa, è necessario comunicare la chiusura definitiva del centro o dello studio.

A seguito della conclusione anticipata/sospensione di uno studio, è responsabilità del PI assicurarsi che:

- non siano arruolati ulteriori pazienti;

- tutte le CRF dei pazienti arruolati siano comunque compilate per le parti applicabili;
- il farmaco già consegnato ai pazienti sia restituito;
- ai pazienti che hanno assunto i farmaci in studio sia garantito un adeguato follow-up.

Inoltre, al momento dell'interruzione dello studio, dovranno essere messe in atto tutte le misure necessarie a garantire la sicurezza del paziente.

### ***SOP 24 – Procedure cliniche***

Gli studi clinici saranno condotti secondo le Istruzioni Operative del Sistema Qualità della Fondazione.

Nel caso manchi un'istruzione operativa appropriata, sarà necessario redigerne una nuova.

### ***SOP 25 – Trial report***

Alla conclusione dello studio, terminata l'analisi statistica, il promotore redige il trial report il quale deve essere scritto anche nel caso lo studio non sia stato completato.

Per le sperimentazioni cliniche farmacologiche, il report andrà redatto secondo le linee guida europee (CPMP/ICH/137/95, <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e3-structure-content-clinical-study-reports>) e dovrà contenere:

- nome dello sponsor;
- dati identificativi dello studio e dei prodotti sperimentali utilizzati;
- elenco dei centri partecipanti e degli sperimentatori;
- disegno dello studio;
- obiettivi;
- pazienti arruolati;
- criteri di inclusione ed esclusione;
- trattamento;
- valutazioni di efficacia e sicurezza;
- analisi statistica;
- conclusioni.

In merito alle sperimentazioni su dispositivi medici, il clinical trial report andrà redatto secondo il Capitolo III, punto 7 dell'Annex XV dell'MDR. Lo standard ISO 14155:2020, Annex D ha inoltre informazioni rilevanti per i contenuti del report.

Il report deve essere trasmesso a tutti i Comitati Etici interessati.

Non appena saranno disponibili i dati dello studio, e comunque entro 12 mesi dalla

conclusione “in toto” dello stesso, deve essere redatta una sinossi conforme all’Annex 1 della linea guida sopra citata.

### ***SOP 26 – Archiviazione***

Sebbene l’archiviazione si verifichi solo al termine dello studio, è opportuno che il PI si accordi con lo sponsor in tempi brevi, in modo da poter organizzare il necessario.

È possibile che l’archiviazione sia effettuata a cura del promotore, fermo restando che i consensi informati, la lista dei codici di identificazione del soggetto ed eventuali altri documenti contenenti dati identificativi debbano essere archiviati presso il centro.

Tutta la documentazione dovrà essere conservata secondo quanto previsto dal Regolamento (UE) n. 536/2014

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR>

È necessario ricordare quanto segue:

- la lista dei codici di identificazione dei soggetti come pure i moduli di consenso informato firmati devono essere conservati dopo la conclusione dello studio;
- la documentazione essenziale deve essere conservata secondo normativa o comunque fino a quando il promotore ne autorizzi la distruzione;
- in caso di ispezione, tutti i dati e tutta la documentazione devono poter essere messi a disposizione delle Autorità Regolatorie;
- sulla documentazione originale deve essere chiaramente indicato che il paziente ha partecipato ad uno studio clinico, in modo che essa non venga distrutta.

Per quanto riguarda il luogo di conservazione, si fa riferimento all’Art.58 del suddetto Regolamento.

### ***SOP 27– Audit e ispezioni***

Gli audit e le ispezioni possono verificarsi durante la conduzione di uno studio, al termine o dopo la chiusura.

Durante un audit o un’ispezione devono rendersi disponibili a rispondere alle eventuali domande dell’Auditor o Ispettore:

- il PI
  - lo Study Coordinator (se previsto)
  - lo Study Nurse
  - il personale di laboratorio
  - il Farmacista
- e più in generale tutto il personale coinvolto nello studio.

Il luogo di archiviazione dei documenti dello studio deve essere comunicato all'auditor e il PI deve garantire che siano conservati in accordo alle GCP.

È necessario che siano resi disponibili per le verifiche:

- A) lo Study File
- B) le CRF
- C) le cartelle dei pazienti
- D) i documenti relativi alla gestione dei farmaci
- E) i consensi informati.

A) Lo Study File deve essere di facile consultazione ed essere completo con tutta la documentazione dello studio (vedi SOP 3).

B) Per quanto riguarda le CRF è necessario verificare che:

- tutte le CRF siano disponibili per gli auditors;
- tutte le CRF siano il più complete possibile e contengano i risultati degli esami effettuati;
- ogni correzione sia chiaramente individuabile;
- le date di firma del consenso, delle visite dei pazienti e degli esami effettuati siano le stesse di quelle riportate sul modulo di consenso, sul registro dei soggetti arruolati, sui referti e in cartella clinica.

C) Tutta la documentazione del paziente deve essere disponibile per eventuali controlli. In caso di documentazione mancante deve esserne data valida giustificazione.

D) Per quanto riguarda i documenti relativi alla gestione dei farmaci, è necessario verificare che:

*presso la farmacia*

- siano conservate le copie della corrispondenza con il fornitore del farmaco;
- le date di consegna dei farmaci allo sperimentatore siano coerenti con le date delle visite in cui il farmaco viene somministrato;
- sia tenuta contabilità delle unità farmaceutiche distribuite e rese;
- sia documentata l'eventuale restituzione del farmaco al fornitore o la sua distruzione nello Study File;
- siano disponibili i documenti di ricezione del farmaco presso il reparto;
- le date di somministrazione/consegna dei farmaci allo sperimentatore siano coerenti con le date di firma del consenso e con le date delle visite riportate in CRF;
- il registro dei farmaci sia completo permettendo la rintracciabilità del prodotto (lotto e data di scadenza) somministrato a ciascun paziente.

E) I consensi informati devono essere disponibili in originale.

Per le ispezioni di sperimentazioni farmacologiche AIFA ha pubblicato uno specifico

documento rintracciabile al seguente link

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR>

