

Linee guida per la proposta e gestione degli studi AIEOP

Versione 1.4 del 26.04.2017

L'obiettivo di allineamento agli standard internazionali della ricerca in campo pediatrico e di stringente aderenza alla Normativa vigente nonché alle norme di Good Clinical Practice, ha determinato la necessità di rivedere le "Procedure di gestione dei protocolli e degli studi clinici in AIEOP" (versione 1.0 del 30.03.2015) e di definire di nuove "Linee guida per la proposta e gestione di uno studio AIEOP".

Il presente documento si propone come strumento di lavoro attuativo e di supporto nell'ambito dell' AIEOP e dei suoi *Gruppo di Lavoro* (GdL), con lo scopo di fornire definizioni sintetiche sui criteri di uno studio clinico nazionale e internazionale, con Sponsorship AIEOP, e di uniformare la sua gestione dalla fase di proposta, alla sottomissione e successiva conduzione, fino alla chiusura dello stesso.

1 Studi AIEOP

1.1 Definizione

Sono considerati Studi AIEOP tutti gli Studi proposti da un GdL AIEOP, che rispondano ai criteri di GCP e che siano stati approvati dal *Consiglio Direttivo* (CD) AIEOP. Per attribuire la sponsorizzazione AIEOP, la proposta verrà preliminarmente vagliata dal GdL di riferimento e sarà successivamente sottoposta alla valutazione del CD.

1.2 Linee Guida per la approvazione e la gestione di studi nazionali con Sponsorship AIEOP

- Qualunque socio può avanzare una proposta di studio all'interno del GdL di riferimento;
- il Coordinatore del GdL di riferimento valuterà lo studio e, se conforme, lo sottoporrà per conto del PI proponente, al CD per ottenere la Sponsorship;
- il CD valuterà la proposta mediante visione della Lettera di presentazione del PI, Sinossi ed eventualmente Protocollo se disponibile in formato definitivo;
- il CD valuterà l'opportunità di concedere la sponsorship AIEOP sulla base della documentazione disponibile e qualora vi siano adeguati riferimenti, il CD potrà effettuare una valutazione anche della sostenibilità economica e delle risorse umane per condurre lo studio; nel caso in cui venga richiesta solo l'autorizzazione alla diffusione all'interno dei centri AIEOP, il CD si esprimerà in merito dopo averne comunque effettuato una valutazione;

- dopo aver ottenuto la Sponsorship AIEOP, il PI dovrà redigere la Lista dei centri partecipanti, raccogliendo le adesioni, mediante invio di Sinossi e di apposito modulo di adesione ai centri;
- il *Centro Operativo* (CO) AIEOP provvederà a richiedere il numero EudraCT che identificherà lo studio;
- ottenuta la Lista dei centri partecipanti, il CO contatterà, per conto di AIEOP, la compagnia assicurativa, al fine di ottenere un preventivo per l'assicurazione dello studio. Il CD potrà valutare la disponibilità di eventuali supporti economici aggiuntivi che possano coprire tali costi. Successivamente verrà stipulato il contratto tra AIEOP e la Compagnia, a copertura della sperimentazione;
- il PI fornirà al CO tutta la documentazione relativa allo studio, perchè venga sistemata su carta intestata del promotore;
- il CO, in collaborazione con il PI, preparerà la documentazione necessaria per la sottomissione dello studio all'*Autorità Competente* (AIFA) e al *Comitato Etico* (CE) del *Centro Coordinatore* (CC) per l'ottenimento del Parere unico (Lettera di trasmissione a firma del Promotore, Appendice 5, Sinossi, Protocollo, Consensi e lettere, CRF, Lista dei centri, Certificato assicurativo, Dichiarazione studio no profit, etichette e schede dei farmaci o Investigator Brochure, pacchetto eudraCT);
- il CO, in collaborazione con il PI, provvederà a compilare il fascicolo relativo allo studio sulla piattaforma EudraCT per generare il file xml, richiesto da AIFA per la valutazione dello studio.
- Lo sponsor di concerto con il PI dello studio stende la lista delle attività di monitoraggio ritenute adeguate per ciascun tipo di studio clinico. Le visite di monitoraggio possono essere condotte prima, durante o alla chiusura dello studio. I monitor dello studio sono nominati dallo sponsor di concerto con il PI dello studio e le loro attività sono quelle previste dalle norme di GCP (salvaguardare la buona applicazione dello studio stesso, tutelare i diritti dei pazienti, verificare la tracciabilità di tutta la documentazione)

Studi non inseriti in osservatorio:

- Il CO sottomette la documentazione contemporaneamente ad AIFA e al CE del CC, per ottenere i rispettivi pareri autorizzativi.
La documentazione viene inviata al CE in modalità elettronica ed in formato cartaceo + CD-ROM, mentre ad AIFA viene inviata in formato cartaceo +CD-ROM;
- ottenuti i pareri, il CO trasmette la documentazione agli Sperimentatori dei Centri partecipanti in modalità elettronica e contemporaneamente invia ai singoli CE la stessa in modalità elettronica ed in formato cartaceo + CD-ROM.

Ciascuno Sperimentatore dovrà provvedere a fornire al proprio CE l'eventuale documentazione centro specifica prevista;

- il CO risolve le eventuali richieste di chiarimento dei singoli CE, in collaborazione con gli Sperimentatori locali;
- il CO provvede a raccogliere i pareri e le delibere aziendali dai singoli CE e dagli Sperimentatori locali e trasmette al PI le singole autorizzazioni;
- il CO in collaborazione con il PI, provvede a registrare lo studio su clinicaltrials.gov.

Emendamenti sostanziali:

- Il PI deve comunicare tempestivamente al CO la necessità di apportare un Emendamento allo studio, collaborando per la preparazione della documentazione relativa;
- il CO provvede a trasmettere l'Emendamento in formato cartaceo+ CD-ROM ad AIFA e al CE del CC;
- ottenuti i pareri autorizzativi, la documentazione viene trasmessa agli Sperimentatori locali e il CO provvede ad inviarla ai rispettivi CE in formato cartaceo + CD-ROM.

Emendamenti non sostanziali:

- Il PI deve comunicare tempestivamente al CO la necessità di apportare un Emendamento non sostanziale allo studio, collaborando per la preparazione della documentazione relativa;
- il CO notifica agli Sperimentatori locali e a tutti i CE coinvolti la documentazione, richiedendone una formale presa d'atto.

Studi in osservatorio e relativi emendamenti sostanziali

(situazione possibile solo quando l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma verrà registrato sulla piattaforma telematica dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali - OsSC):

- Il CO sottometta la documentazione completa dei documenti centro specifici ad AIFA ed ai CE dei centri partecipanti, compreso il CE del CC, tramite caricamento sul sito dell' OsSC;
- lo studio viene valutato in contemporanea da AIFA e dal CE del CC, i quali possono formulare richieste di chiarimenti al Promotore AIEOP, secondo modalità e tempistiche previste dal sistema;

- o solo quando vengono espressi i pareri favorevoli di AIFA e del CE del CC, i CE dei centri partecipanti possono approvare o meno il parere del CE del CC.

In caso di Emendamenti sostanziali, questi vengono gestiti all'interno della piattaforma dell'OsSC, secondo la stessa procedura sopra descritta.

La chiusura dello studio viene gestita all'interno della piattaforma OSSC.

Altre notifiche a carico del CO

- o Modifiche alla polizza assicurativa dello studio: in caso di proroga della scadenza e/o modifica del numero di pazienti assicurati e/o inserimento di nuovi centri, il CO prende contatti con la Compagnia assicurativa, per il rilascio dell' Appendice alla polizza, con emissione del nuovo certificato.
Tali modifiche devono essere notificate ai CE dei Centri partecipanti, in attesa dell'emissione dell'Emendamento sostanziale relativo.
- o DSUR (Development Safety Update Report): lo sponsor, in collaborazione con il PI deve preparare, con cadenza annuale, il report relativo alla sicurezza dei pazienti, comprensivo di SAE (Serious Adverse Events) ed eventuali SUSAR (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction), e commento sull' eventuale modifica alla sicurezza dello studio.
Il CO provvederà a trasmettere ai CE e ad AIFA, il DSUR in modalità elettronica e cartaceo (per chi lo richiede).
- o Trasmissione di ICSR (Individual Case Safety Report)/ SUSAR tramite il portale web di Eudravigilance: tale modalità prevede la preventiva registrazione dello Sponsor nel portale web e l'identificazione, da parte dello Sponsor, di una persona opportunamente formata ed abilitata dall'EMA, che sia responsabile della trasmissione dei ICSR e delle SUSAR.
Nel caso in cui si verificano nel territorio italiano delle SUSAR, il PI deve trasmettere il CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) form compilato, al CO (e per conoscenza al Promotore), che, dal momento della notifica da parte del PI, dovrà effettuare la trasmissione entro 7/14 giorni in funzione della gravità.
- o Chiusura dell' arruolamento: il PI trasmette al CO una lettera informativa per gli Sperimentatori, relativa alla data di chiusura dell'arruolamento, al numero di pazienti arruolati e alle procedure da seguire dopo tale data.
Il CO invia tale comunicazione agli Sperimentatori e ai CE in modalità elettronica.

Chiusura dello studio: la conclusione dello studio, intesa come ultima visita dell'ultimo soggetto, deve essere notificata entro 90 giorni dal CO ai CE coinvolti, tramite compilazione ed invio dell' Appendice 12 ad AIFA.

Il PI deve infine preparare un riassunto della relazione clinica dello studio, che il CO invierà ai CE e all'AIFA, non appena disponibile e comunque entro 12 mesi dal momento in cui lo studio si è concluso.

1.3 Linee Guida per la gestione di studi internazionali

1.3.1 Studi internazionali con AIEOP come Promotore nazionale

- Il PI può avanzare al CD una proposta di partecipazione ad uno studio internazionale, di cui AIEOP sia Promotore nazionale,
- il CD valuta l'opportunità di accettare la proposta, mediante visione della Lettera di presentazione del PI, Sinossi e Protocollo;
- dopo aver ottenuto l'autorizzazione, il PI deve redigere la Lista dei Centri partecipanti in Italia, raccogliendo le adesioni mediante invio di Sinossi e di apposito modulo di adesione ai centri;
- il CO, in collaborazione con il PI, prende contatti con il Coordinatore internazionale/Promotore dello studio, per definire i termini dell'Agreement che regola i rapporti tra Promotore internazionale e Promotori nazionali;
- ottenuta la Lista dei centri partecipanti, il CO contatterà, per conto di AIEOP, la compagnia assicurativa, al fine di ottenere un preventivo per l'assicurazione dello studio. Il CD potrà valutare la disponibilità di eventuali supporti economici aggiuntivi che possano coprire tali costi. Successivamente verrà stipulato il contratto tra AIEOP e la Compagnia, a copertura della sperimentazione
- il PI fornisce tutta la documentazione relativa allo studio al CO, che provvederà alla verifica e all'adeguamento di ciascun documento agli standard AIEOP;
- il CO, in collaborazione con il PI, prepara la documentazione necessaria per la sottomissione dello studio ad AIFA e al CE del CC, per il Parere unico (Lettera di trasmissione a firma del Promotore, Appendice 5, Sinossi, Protocollo, Consensi e lettere, CRF, Lista dei centri, Certificato assicurativo, Dichiarazione studio no profit, Agreement, etichette e schede dei farmaci o IB, pacchetto eudraCT);
- il CO, in collaborazione con il PI, provvede a compilare il fascicolo relativo allo studio sulla piattaforma EudraCT, per generare il file xml, richiesto da AIFA ai fini della valutazione dello studio;
- Lo sponsor di concerto con il PI dello studio stende la lista delle attività di monitoraggio ritenute adeguate per ciascun tipo di studio clinico. Le visite di monitoraggio possono

essere condotte prima, durante o alla chiusura dello studio. I monitor dello studio sono nominati dallo sponsor di concerto con il PI dello studio e le loro attività sono quelle previste dalle norme di GCP (salvaguardare la buona applicazione dello studio stesso, tutelare i diritti dei pazienti, verificare la tracciabilità di tutta la documentazione)

- per le procedure di sottomissione e le fasi successive, si rimanda alle linee guida per gli studi nazionali, punto 1.2 (con distinzione tra studi inseriti in OsSC e non).

1.3.2 Studi internazionali con Sponsorship AIEOP

- Il PI può avanzare una proposta di Sponsorship per uno Studio internazionale al CD AIEOP;
- il CD valuterà l'opportunità di concedere la Sponsorship AIEOP proposta mediante visione della Lettera di presentazione del PI, Sinossi e Protocollo;
Dopo aver ottenuto la Sponsorship, il PI deve redigere la Lista dei centri partecipanti in Italia, raccogliendo le adesioni mediante invio di Sinossi e di apposito modulo di adesione ai centri;
- il CO provvede a richiedere il numero EudraCT che identifica lo studio;
- ottenuta la Lista dei centri partecipanti, il CO contatterà, per conto di AIEOP, la compagnia assicurativa, al fine di ottenere un preventivo per l'assicurazione dello studio. Il CD potrà valutare la disponibilità di eventuali supporti economici aggiuntivi che possano coprire tali costi. Successivamente verrà stipulato il contratto tra AIEOP e la Compagnia, a copertura della sperimentazione
- il CO, in collaborazione con il PI, prende contatti con tutti i Coordinatori nazionali, per definire i termini dell'Agreement, che regola i rapporti tra Promotore internazionale (AIEOP) e Promotori nazionali;
- il PI dello studio deve fornire tutta la documentazione relativa allo studio al CO, il quale dovrà provvedere alla verifica e all'adeguamento di ciascun documento allo standard AIEOP;
- il CO, in collaborazione con il PI, prepara la documentazione necessaria per la sottomissione dello studio ad AIFA e al CE del CC, per il Parere unico (Lettera di trasmissione a firma del Promotore, Appendice 5, Sinossi, Protocollo, Consensi e lettere, CRF, Lista dei centri, Certificato assicurativo, Dichiarazione studio no profit, Agreement, etichette e schede dei farmaci o IB, pacchetto eudraCT);
- il CO, in collaborazione con il PI, provvede a compilare il fascicolo relativo allo studio sulla piattaforma EudraCT, per generare il file xml, richiesto da AIFA ai fini della valutazione dello studio;
- Lo sponsor di concerto con il PI dello studio stende la lista delle attività di monitoraggio ritenute adeguate per ciascun tipo di studio clinico. Le visite di monitoraggio possono

essere condotte prima, durante o alla chiusura dello studio. I monitor dello studio sono nominati dallo sponsor di concerto con il PI dello studio e le loro attività sono quelle previste dalle norme di GCP (salvaguardare la buona applicazione dello studio stesso, tutelare i diritti dei pazienti, verificare la tracciabilità di tutta la documentazione)

- per le procedure di sottomissione e le fasi successive, si rimanda alle linee guida per gli studi nazionali, punto 1.2 (con distinzione tra studi inseriti in OsSC e non);
- una volta ottenuto il Parere unico del CC ed il Parere autorizzativo di AIFA, il CO trasmette tutta la documentazione ai Coordinatori nazionali, affinché provvedano a sottomettere lo studio a livello nazionale, secondo quanto previsto dalle singole procedure.

1.4 Studi AIEOP osservazionali nazionali non farmacologici

- Qualunque socio può avanzare una proposta di studio all'interno del GdL di riferimento;
- il coordinatore del GDL valuterà lo studio e, se conforme, lo sottoporrà al CD per ottenere la Sponsorship;
- il CD valuterà la proposta mediante visione della Lettera di presentazione del PI, Sinossi ed eventualmente Protocollo;
- nel caso in cui il PI richieda la Sponsorship AIEOP, il CD valuterà l'opportunità di concederla; nel caso in cui venga richiesta solo l'autorizzazione alla diffusione all'interno dei centri AIEOP, il CD valuterà e si esprimerà in merito;
- dopo aver ottenuto la Sponsorship AIEOP, il PI deve redigere la Lista dei centri partecipanti, raccogliendo le adesioni mediante invio di Sinossi e di apposito modulo di adesione ai centri;
- il PI deve fornire tutta la documentazione relativa allo studio al CO, che dovrà provvedere alla verifica e all'adeguamento di ciascun documento allo standard AIEOP;
- il CO, in collaborazione con il PI, prepara la documentazione necessaria per la sottomissione dello studio al CE del CC per il Parere unico (Lettera di trasmissione a firma del Promotore, Sinossi, Protocollo, Consensi e lettere, CRF, Lista dei centri, Dichiarazione studio no profit, Dichiarazione natura osservazionale dello studio);
- il CO sottomette la documentazione in modalità elettronica ed in formato cartaceo + CD-ROM, al CE del CC, per ottenere il Parere unico;
- ottenuto il parere, il CO trasmette la documentazione agli Sperimentatori dei Centri partecipanti in formato elettronico via mail e contemporaneamente invia ai singoli CE, la stessa in formato elettronico e cartaceo + CD-ROM. Ciascuno Sperimentatore dovrà provvedere a fornire al proprio CE la documentazione centro-specifica prevista;
- il CO risolve le eventuali richieste di chiarimento dei singoli CE, in collaborazione con gli Sperimentatori locali;

- il CO provvede a raccogliere i pareri e le delibere aziendali dai singoli CE (e/o dagli Sperimentatori locali) e informa il PI delle singole autorizzazioni;
- Il CO in collaborazione con il PI, provvede a registrare lo studio su clinicaltrials.gov .

Emendamenti sostanziali

- Il PI deve comunicare tempestivamente al CO la necessità di apportare un Emendamento allo studio, collaborando per la preparazione della documentazione relativa;
- il CO provvede a trasmettere al CE del CC, l'Emendamento in formato cartaceo +CD-ROM;
- ottenuti il Parere unico, la documentazione viene trasmessa agli Sperimentatori dei centri partecipanti ed il CO provvede ad inviarla ai rispettivi CE, in formato cartaceo + CD-ROM.

Emendamenti non sostanziali

- Il PI deve comunicare tempestivamente al CO la necessità di apportare un Emendamento non sostanziale allo studio, collaborando per la preparazione della documentazione relativa;
- il CO notifica agli Sperimentatori locali e a tutti i CE dei centri partecipanti la documentazione, richiedendone una formale presa d'atto.

Altre notifiche a carico del CO:

- Chiusura arruolamento: il PI trasmette al CO una lettera informativa, per gli Sperimentatori locali, relativa alla data di chiusura dell'arruolamento, al numero di pazienti arruolati e alle procedure terapeutiche da seguire dopo la fine dell'arruolamento.
Il CO invia la comunicazione agli Sperimentatori e ai CE in formato elettronico.
- Chiusura dello Studio: la conclusione dello studio, intesa come ultima visita dell'ultimo soggetto, deve essere notificata dal CO ai CE coinvolti, tramite un riassunto della relazione clinica che il PI dovrà preparare e rendere disponibile al CO.

2 Contrattualistica e oneri finanziari

Le attuali voci di spesa inerenti lo sviluppo e l'attuazione di uno studio AIEOP (clinico e/o osservazionale) possono riguardare alcuni aspetti specifici:

- Polizza assicurativa per gli studi AIEOP: il costo può essere sostenuto dal Centro Coordinatore dello Studio, tramite finanziamenti delle Associazioni, Grants ottenuti dal PI, etc, oppure può essere coperto da AIEOP/FIEOP, previa valutazione del CD.
- Database su Piattaforma del CINECA nel sito AIEOP: gli studi AIEOP usufruiscono delle tariffe agevolate, mediante convenzione tra AIEOP e CINECA, che prevede le spese di start-up dello studio, mentre il successivo costo di mantenimento del database è a carico di AIEOP.

I costi, vincolati dalla convenzione con il CINECA, variano a seconda che si tratti di uno studio osservazionale o interventistico. Il costo può essere sostenuto dal Centro Coordinatore dello Studio, tramite finanziamenti delle Associazioni, Grants ottenuti dal PI, etc, oppure coperto da AIEOP/FIEOP, previa valutazione del CD.

- Centralizzazione dei campioni dei pazienti per revisione diagnosi: attualmente è stata sottoscritta una convenzione tra AIEOP/FIEOP e corriere privato (TNT), che copre esclusivamente le spedizioni dei campioni verso i laboratori e le Anatomie patologiche, individuate come centri di riferimento per le diverse patologie. Attualmente il costo è interamente sostenuto da FIEOP.