



STANDARD OPERATING PROCEDURES (SOPs)
PROCEDURE OPERATIVE STANDARD
PER LE SPERIMENTAZIONI CLINICHE

Versione 1.0 del 31-12-2020

INDICE

ABBREVIAZIONI	4
GLOSSARIO	5
Introduzione	8
SOP 000 – Redazione, approvazione e revisione delle SOP	9
SOP 001 – Supporto del Centro Operativo agli Studi Clinici no profit AIEOP	10
SOP 002 – Richiesta di avvio di uno studio no profit AIEOP	11
SOP 003 – Stesura, revisione e validazione del protocollo di studio	12
SOP 004 – Studi interventistici AIEOP	13
SOP 005 – Studi Osservazionali AIEOP	14
SOP 006 – Selezione degli Sperimentatori	15
SOP 007 – Trial Master File ed Investigator’s Study File	16
SOP 008 – Farmaco Sperimentale (IMP) e suo Dossier (IMPD)	17
SOP 009 – Disegno statistico dello studio	19
SOP 010 – Randomizzazione e stratificazione	20
SOP 011 – Reclutamento dei pazienti	21
SOP 012 – Moduli di consenso informato, di assenso e lettera per il Medico Curante	22
SOP 013 – Polizza assicurativa	25
SOP 014 – Copertura delle spese per la gestione dello studio	26
SOP 015 – Convenzioni	27
SOP 016 – Comitato Etico	28
SOP 017 – Laboratori e Central Diagnosis Review	29
SOP 018 – Scheda Raccolta Dati/Case Report Form (CRF)	30
SOP 019 –Site Initiation Visit (SIV)	32
SOP 020 – Monitoraggio	33
SOP 021 – Emendamenti al protocollo	34
SOP 022 – Gestione del farmaco sperimentale	35
SOP 023 – Farmacovigilanza	36

SOP 024 – Relazione della Sperimentazione Clinica	38
SOP 025 – Audit ed ispezioni	39
SOP 026 – Conclusione anticipata, sospensione dello studio, chiusura ed archiviazione definitiva	41
APPENDICI	43
Appendice 1: Struttura generale e Sezioni del Protocollo di Studio	43
Appendice 2: Modulo di richiesta di interesse alla partecipazione ai Centri.....	45
Appendice 3: Struttura del Trial Master File.....	46
Appendice 4: Struttura dell’Investigator Study File	50
Appendice 5: Struttura del Central Master File.....	53
Appendice 6: Informativa e consenso Informato per il trattamento dei dati personali.....	56
Appendice 7: Informativa e Consenso Informato per il trattamento dei dati genetici.....	60
Appendice 8: Lettera informativa per il Medico Curante	64
Appendice 9: Questionario per richiesta preventivo Assicurativo	65
Appendice 10: Central Diagnosis Review: Elenco Laboratori	67

ABBREVIAZIONI

AC	Autorità Competente
ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
CD	Consiglio Direttivo
CE	Comitato Etico
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CO	Centro Operativo
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organization
CTA	Clinical Trial Application
CTQT	Clinical Trial Quality Team
CV	Curriculum Vitae
D.Lgs	Decreto Legislativo
DM	Decreto Ministeriale
eCRF	electronic Case Report Form
GCP	Good Clinical Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
IB	Investigator's Brochure
ICH	International Conference on Harmonisation
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
OsSC	Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali
PI	Principal Investigator
PRC	Portale della Ricerca Clinica sui Farmaci
RCP	Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
RNF	Rete Nazionale di Farmacovigilanza
RSO	Registro degli Studi Osservazionali
SAE	Severe Adverse Event
SD	Source Document
SDV	Source Data Verification
SIV	Study Initiation Visit
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
SOP	Standard Operating Procedure
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
UE	Unione Europea
UO	Unità Operativa

GLOSSARIO

Audit: revisione sistematica ed indipendente delle attività e dei documenti relativi ad uno studio per verificare che questo sia stato condotto in accordo al protocollo, alle SOP dello Sponsor, alle GCP/ICH e alla legislazione vigente.

Case Report Form: documento su supporto cartaceo, ottico, oppure elettronico progettato per registrare tutte le informazioni richieste dal protocollo (Linee Guida per la Buona Pratica Clinica CPMP/ICH/135/95 - DM 15/7/1997).

Emendamenti sostanziali: emendamenti "tali da incidere sulla sicurezza dei soggetti della sperimentazione o modificare l'interpretazione della documentazione scientifica a sostegno dello svolgimento della sperimentazione, oppure siano significativi in relazione allo svolgimento clinico dello studio". (D.Lgs. n°211 del 24/6/2003).

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.

GCP: La buona pratica clinica è un insieme di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, che devono essere osservati ai fini del disegno, della conduzione, della registrazione e della comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione degli esseri umani. Il rispetto della buona pratica garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti ed assicura la credibilità dei dati concernenti la sperimentazione clinica stessa".

IMP (*investigational medicinal product*, medicinale sperimentale): 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. (D. MS 21/12/2007)

Investigator's Brochure: è una raccolta di dati clinici e non clinici relativi al farmaco o prodotto oggetto dello studio al momento disponibili, rilevanti per il suo studio nell'uomo, 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 dovrebbe contenere dati sufficienti a giustificare la natura, lo sviluppo e la durata dello studio. Lo scopo è quello di fornire al PI un riassunto delle ricerche condotte affinché possa valutare il rischio-beneficio del prodotto in relazione allo studio proposto e faciliti la comprensione del rationale e delle varie caratteristiche del prodotto (art. 7, Linee Guida per la Buona Pratica Clinica CPMP/ICH/135/95 - DM 15/7/1997).

Investigator's Study File: è il file ufficiale dello studio presso il singolo Centro e deve contenere tutte le informazioni relative allo studio stesso; deve essere gestito dal PI e dal suo Study Staff (D.Lgs. n°211 del 24/06/2003).

Ispezione di sistema: verifica della presenza delle procedure e la conseguente attuazione di tutti i processi inerenti gli aspetti gestionali, di garanzia e controllo, relativi ai percorsi della sperimentazione clinica in generale.

Principal Investigator: è un medico qualificato ai fini della sperimentazione responsabile dell'esecuzione clinica in un dato centro (D.Lgs. n°211 del 24/06/2003) e del rispetto delle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP) e della normativa vigente. Il PI è il responsabile ultimo del benessere dei pazienti.

Protocollo: documento in cui vengono descritti l'obiettivo o gli obiettivi, il background dello studio ed il suo razionale, la progettazione, la metodologia, gli aspetti statistici e l'organizzazione della sperimentazione clinica (D.Lgs 24/06/2003).

Sponsor: la persona, la società, l'istituzione o l'organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire e/o finanziare una sperimentazione clinica (D.Lgs. n°211 del 24/6/2003).

Studio clinico interventistico: qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e farmacodinamici di medicinali sperimentali, di dispositivi medici o di procedure e tecniche diagnostiche/terapeutiche, al fine di individuarne i benefici e le eventuali reazioni avverse.

Studio clinico non interventistico (o studio osservazionale): studio nel quale i medicinali, i dispositivi medici o le procedure e tecniche diagnostiche-terapeutiche sono prescritti secondo le indicazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'assegnazione del paziente a una determinata strategia diagnostico-terapeutica rientra nella normale pratica clinica e la decisione di prescrivere il medicinale di usare il dispositivo medico o seguire la procedura diagnostico-terapeutica è del tutto indipendente da quella di includere il paziente nello studio.

Studi osservazionali di tipo descrittivo: esaminano la frequenza, la distribuzione e l'andamento di una malattia nella popolazione; ricercano inoltre eventuali fattori predittivi ed eziologici della malattia in esame.

Studi osservazionali di tipo analitico od eziologico: studiano le cause delle malattie ricercando la relazione fra i fattori di esposizione e le malattie stesse e a loro volta si distinguono in:

- **studi di coorte:** lo studio viene condotto su individui esposti o meno ad un fattore di rischio, valutando nel tempo l'esito dell'esposizione, cioè la comparsa o meno della malattia (partendo cioè dalla possibile causa si cerca di stabilire se si avrà nel tempo l'insorgenza di una patologia correlata);
- **studi caso-controllo:** lo studio parte da un gruppo di soggetti (i casi) accomunati da una patologia, che vengono "retrospettivamente" studiati per la loro esposizione a fattori di rischio nel passato e confrontati con un gruppo di individui (i controlli) che non presentano l'evento di interesse (in questo caso si risale dagli effetti alla loro causa);
- **studi cross-sectional o trasversali:** lo studio raccoglie dati da pazienti in un preciso momento senza considerare l'esposizione o la patologia; vengono usati per studiare la prevalenza istantanea di una malattia o per esaminare le tendenze nel tempo.

Studi osservazionali sui farmaci hanno le seguenti caratteristiche:

- la prescrizione del farmaco avviene all'interno delle indicazioni registrate;
- l'assegnazione dei pazienti a ciascuna strategia terapeutica segue la normale pratica medica e non è decisa in anticipo in base al protocollo;
- la prescrizione di un farmaco è chiaramente separata dalla decisione di arruolare o meno il paziente nello studio;

- non si effettuano procedure diagnostiche o di monitoraggio aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica.

Trial Master File: è il file ufficiale dello studio che deve contenere tutte le informazioni relative allo studio stesso. Deve essere gestito dallo Sponsor ed archiviato per almeno 7 anni dalla conclusione dello studio (D.Lgs. n°211 del 24/6/2003).

Introduzione

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 coinvolto nello studio svolgono ovviamente un ruolo chiave. L'adozione delle SOP permette di semplificare l'organizzazione e la documentazione degli studi clinici, salvaguardando contemporaneamente gli standard elevati della Buona Pratica Clinica.

Le presenti SOPs vengono quindi definite per descrivere le modalità di svolgimento delle procedure di sottomissione e di tutte le attività necessarie per lo svolgimento, in accordo alle Good Clinical Practices e alla normativa vigente, degli studi per i quali AIEOP opera in qualità di Promotore o Richiedente per l'Italia.

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 personale nuovo;
- ridurre il tempo e le energie da dedicare al lavoro di supervisione.

Le presenti SOP sono intese come strumenti malleabili, che possono essere adattati alle esigenze degli sperimentatori o dei singoli studi, una volta fatti salvi i principi della Buona Pratica Clinica.

Inoltre, le SOP vanno riviste ed aggiornate ad intervalli regolari, indicativamente alcuni mesi dopo la loro introduzione e, successivamente, almeno una volta ogni 3 anni.

SOP 000 – Redazione, approvazione e revisione delle SOP

Le SOP di seguito riportate sono state riviste e approvate dal Centro Operativo e dal Consiglio Direttivo dell'Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica.

Le SOP devono essere riviste ogniqualvolta si renda necessario apportare una modifica; in ogni caso tutte le SOP devono essere riviste e riapprovate almeno una volta ogni 3 anni.

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

Le SOP sono disponibili all'indirizzo web www.aieop.org.

Tutto il personale del Centro Operativo ed i Soci AIEOP coinvolti in una sperimentazione clinica dovranno attenersi a tali SOP.

SOP 001 – Supporto del Centro Operativo agli Studi Clinici no profit AIEOP

Il CO fornisce assistenza e supporto ai ricercatori nella conduzione delle sperimentazioni cliniche no-profit, al fine di raggiungere adeguati livelli di qualità in accordo con la GCP e con la normativa vigente.

Il Centro Operativo coadiuva gli sperimentatori impegnati in **Studi Clinici no-profit**:

- prima dell'inizio dello studio, nella verifica della adeguatezza e completezza della documentazione inerente;
- durante tutto lo studio, come supporto alle attività previste;
- alla fine dello studio, per la verifica di tutto ciò che riguarda gli aspetti fondamentali relativi alla conduzione della sperimentazione.

Il Centro Coordinatore, gli Sperimentatori ed i Centri Partecipanti collaborano attivamente con il Centro Operativo fornendo tutta la documentazione necessaria per la sottomissione ai Comitati Etici e per lo svolgimento di tutte le attività inerenti all'apertura, conduzione e chiusura dello studio:

La sede del Centro Operativo è la seguente:

*Centro Operativo "Daniele e Luciano Pederzani"
c/o Policlinico S.Orsola-Malpighi (PAD13)
Via Massarenti 11- 40138 Bologna*

Contatti

Telefono: 051 21.44.667

Fax: 051 34.5759

Email: studiclinici@aieop.org

SOP 002 – Richiesta di avvio di uno studio no profit AIEOP

Lo Sperimentatore che intenda avviare uno studio con AIEOP, deve inviare richiesta scritta, completa di protocollo, sinossi e tabella di budget, all'indirizzo di posta elettronica segreteria@aieop.org. Sarà inoltre cura del proponente identificare le eventuali necessità economiche per lo svolgimento di tutte le attività connesse allo studio ed indicare nella richiesta come queste verranno soddisfatte.

Una volta acquisito il parere favorevole del Consiglio Direttivo, lo Sperimentatore provvederà a prendere contatto con il Centro Operativo all'indirizzo studiclinici@aieop.org per la revisione di tutta la documentazione che verrà utilizzata per la sottomissione.

Importante:

Qualora lo Sperimentatore intenda avvalersi del supporto del Consiglio Direttivo e del Centro Operativo nella fase di disegno dello studio (es: calcolo della dimensione campionaria, descrizione del disegno, pianificazione delle analisi statistiche), stesura del protocollo e/o preparazione della documentazione studio-specifica (es: scheda di budget, modulo di consenso informato), potrà contattare la Segreteria (Tel. 051/345759) per fissare un incontro preliminare.

SOP 003 – Stesura, revisione e validazione del protocollo di studio

Il protocollo di studio deve includere, indicativamente, le sezioni previste nell' Appendice 1. La versione finale del documento dovrà essere firmata e datata, per approvazione, dal PI e dal rappresentante di AIEOP.

Il documento verrà revisionato in fase di accettazione dello studio da parte del Consiglio Direttivo AIEOP come descritto nella SOP 002.

SOP 004 – Studi interventistici AIEOP

In caso di studi nazionali in cui AIEOP svolga il ruolo di promotore, il Centro Operativo provvederà alla registrazione dello studio nell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC) di AIFA.

A questo scopo sarà necessario acquisire la seguente documentazione:

1. protocollo di studio (in italiano o in inglese);
2. sinossi (in italiano);
3. scheda informativa e modulo di consenso informato per la partecipazione allo studio (versione per i genitori e versione per il paziente maggiorenne);
4. scheda informativa e modulo di consenso informato per eventuali sotto-studi (versione per i genitori e versione per il paziente maggiorenne);
5. scheda informativa e modulo di consenso informato per il trattamento dei dati personali (versione per i genitori e versione per il paziente maggiorenne);
6. assenso per la partecipazione allo studio per il paziente minorenni (versioni specifiche per fasce di età);
7. informazioni relative agli IMP;
8. moduli di partecipazione sottoscritti dai PI dei centri partecipanti);
9. lista dei Centri Partecipanti (completa di PI e Contatti);
10. CRF su file (anche in caso di eCRF);
11. certificato Assicurativo (vedasi SOP 012);
12. dichiarazione di natura no profit dello studio.

Il CO provvederà ad acquisire l'Autorizzazione alla Conduzione dello studio da parte di AIFA, il parere unico del CEC e i pareri di tutti i CE partecipanti e ad ottenere copia della Delibera Autorizzativa di ogni Azienda Ospedaliera. Il CO, quindi, comunicherà al Centro Coordinatore quali centri hanno terminato l'Iter di approvazione per proseguire con l'avvio dello studio presso il centro (SOP 006).

In caso di studi Internazionali in cui AIEOP svolge il ruolo di Richiedente per l'Italia, è necessario che il Promotore sia registrato OsSC di AIFA. In caso questo non fosse già avvenuto, sarà cura del CO fornire supporto al Promotore per ottenere tale registrazione. AIEOP potrà quindi procedere come Richiedente con delega del Promotore, regolata da apposito accordo scritto. L'Iter di sottomissione sarà in seguito analogo a quanto descritto per gli studi Nazionali.

SOP 005 – Studi Osservazionali AIEOP

In caso di studi Nazionali o Internazionali in cui AIEOP svolge il ruolo di Promotore e/o di Richiedente, il CO provvederà alla Sottomissione del protocollo presso i CE di tutti i centri partecipanti ed alla notifica ad AIFA.

A questo scopo sarà necessario acquisire la seguente documentazione:

1. protocollo di studio (in italiano o in inglese);
2. sinossi (in italiano);
3. scheda informativa e modulo di consenso informato per la partecipazione allo studio (versione per i genitori e versione per il paziente maggiorenne);
4. scheda informativa e modulo di consenso informato per eventuali sotto.studi (versione per i genitori e versione per il paziente maggiorenne);
5. scheda informativa e modulo di consenso informato per il trattamento dei dati personali (versione per i genitori e versione per il paziente maggiorenne);
6. assenso per la partecipazione allo studio per il paziente minorenni (versioni specifiche per fasce di età);
7. moduli di partecipazione sottoscritti dai PI dei centri partecipanti;
8. lista dei Centri Partecipanti (completa di PI e Contatti);
9. CRF su file (anche in caso di eCRF);
10. dichiarazione sulla natura osservazionale dello studio.

In caso di studi osservazionali su farmaco il CO provvederà alla registrazione dello studio presso l'RSO di AIFA. La procedura prevede l'invio di apposito Modulo ad AIFA tramite la casella di posta elettronica info_rso@aifa.gov.it nel momento dell'avvio di un nuovo studio ed alla sua conclusione.

SOP 006 – Selezione degli Sperimentatori

Il Centro Coordinatore ha il compito di selezionare i potenziali centri partecipanti allo studio che intende condurre. A tal fine verrà effettuata una analisi preliminare di fattibilità tra i Centri che dimostreranno interesse alla partecipazione.

I potenziali Centri partecipanti selezionati riceveranno il Protocollo, da trattare in via confidenziale, ed il Modulo di Partecipazione (Appendice 2).

In caso di interesse alla partecipazione allo studio, tale modulo servirà per riportare le informazioni relative al centro partecipante: il nominativo del PI e i suoi contatti di riferimento, l'eventuale personale di supporto presente al centro (es: Study Coordinator e Sub Investigators) con relativi contatti ed il numero di pazienti che si prevede arruolare nello studio.

Sulla base delle risposte ricevute verrà stilata la Lista Centri. Partecipanti.

SOP 007 – Trial Master File ed Investigator’s Study File

Tutta la documentazione relativa ad uno studio clinico viene organizzata ed archiviata nel Trial Master File e nell’Investigator’s Study File. Sarà inoltre allestito un Central Master File per ogni centro partecipante, nell’area riservata del sito AIEOP (Web Community Area, WCA), accessibile al CO e al Centro Coordinatore solo con credenziali personali. Tale file dovrà contenere la documentazione elencata nell’Appendice 5.

Sia nel caso di studi promossi da AIEOP, sia di studi internazionali promossi da Sponsor diversi da AIEOP:

il Trial Master File sarà archiviato ed aggiornato dal Centro Operativo in stretta collaborazione con il Centro Coordinatore e con il supporto dei Centri Partecipanti, ognuno per gli specifici ambiti di propria competenza. Ciascun Centro Partecipante sarà invece responsabile della gestione, conservazione ed archiviazione del proprio Investigator’s Study File come da Appendice 4.

Il Trial Master File andrà allestito prima dell’inizio dello studio, dovrà essere aggiornato per tutta la durata dello stesso e dovrà contenere tutta la documentazione elencata nell’Appendice 3.

NB: Le appendici di riferimento potranno subire modifiche studio-specifiche.

Tutta la documentazione contenuta nei File sopra menzionati rientra tra la documentazione da rendere disponibile in caso di Ispezione/Audit. Per maggiori dettagli sulle Ispezioni/Audit si veda la SOP 022.

SOP 008 – Farmaco Sperimentale (IMP) e suo Dossier (IMPD)

Si definiscono IMP tutti i farmaci in studio, ivi compreso il farmaco di confronto ed il placebo. Si rimanda al glossario per la definizione come da art. 2, comma 1, lettera d, del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211.

L'IMPD deve fornire informazioni sulla qualità di ogni IMP, compresi i farmaci di confronto e il placebo, da usare nello studio clinico. Inoltre, deve contenere dati provenienti da studi non clinici e dal precedente impiego clinico dell'IMP; qualora queste informazioni non vengano fornite, ciò deve essere giustificato nella domanda di autorizzazione.

Il Promotore può fornire un IMPD completo oppure far riferimento a sezioni dell'IB, per ciò che riguarda le parti di preclinica e clinica dell'IMPD. In questo caso i riassunti delle informazioni relative alla preclinica e alla clinica, preferibilmente presentati in tabelle, devono includere dati che forniscano sufficienti dettagli per consentire agli esperti di giungere a conclusioni circa la potenziale tossicità e sicurezza dell'IMP in relazione al suo impiego nello studio proposto. Se dai dati di preclinica e clinica dovesse emergere qualche aspetto particolare che va oltre quanto generalmente riportato nell'IB, tale da richiedere un'esposizione dettagliata o una discussione da parte di esperti, il Promotore è tenuto a fornire le informazioni relative alla preclinica ed alla clinica come parte integrante dell'IMPD. Nel dossier dovranno essere riportati anche dati di tossicità per gli operatori che allestiscono o somministrano il farmaco ed eventuali comportamenti di cautela necessari.

Qualora non abbia mai inviato in precedenza alcuna informazione riguardante un prodotto chimico o biologico e qualora non possa fare alcun riferimento ad informazioni inviate da un altro Promotore (ad esempio: un IMP privo di AIC nell'Unione europea che non sia stato autorizzato precedentemente per una sperimentazione clinica dall'Autorità competente, nel caso in cui il Promotore non possa fare riferimento ad informazioni contenute nella domanda di altro Promotore presentata per lo stesso prodotto), il **Promotore** deve inviare all'Autorità competente interessata un **IMPD completo**, . Nel caso si faccia riferimento ad informazioni inviate da altro Promotore dovrà essere fornita l'autorizzazione all'accesso rilasciata da quest'ultimo.

Un **IMPD completo** deve contenere i riassunti delle informazioni relative alla qualità, alla fabbricazione e all'analisi di controllo dell'IMP e i dati relativi a studi non clinici e all'impiego clinico. I dati devono essere preferibilmente presentati in tabelle accompagnate da brevi commenti che evidenzino i punti salienti.

L'IMPD deve iniziare con un indice dettagliato e un glossario dei termini e deve contenere i seguenti capitoli:

- dati di qualità;
- dati non-clinici di farmacologia e tossicologia;
- precedenti studi clinici e dati sull'uso clinico;
- valutazione del beneficio e del rischio assoluto.

Un **IMPD semplificato** può essere utilizzato qualora le relative informazioni sull'IMP siano state valutate in precedenza quale parte di una registrazione (AIC) in un qualsiasi Stato membro dell'Unione europea, oppure in una precedente richiesta di autorizzazione all'Autorità competente destinataria della domanda. Le informazioni sul placebo possono anche essere fornite con un IMPD semplificato. Il testo deve includere una discussione sui potenziali rischi e benefici dello studio proposto.

IMPD per prodotti commercializzati

Il Promotore può sottoporre la versione corrente del Riassunto delle Caratteristiche del prodotto al posto dell'IMP, nel caso l'IMP abbia una registrazione AIC in un qualsiasi Stato membro della Comunità europea e sia utilizzato nella medesima forma farmaceutica e via di somministrazione, per le stesse indicazioni e con un regime di dosaggio descritto nell'RCP. L'RCP deve essere comprensibile, per cui potrebbe essere necessaria la traduzione in italiano o almeno in inglese.

L'RCP sarà sufficiente per studi con regimi di dosaggio non contemplati nell'RCP qualora il Promotore riesca a dimostrare che le informazioni contenute nell'RCP giustifichino la sicurezza del nuovo regime proposto.

SOP 009 – Disegno statistico dello studio

In base alle norme di buona pratica clinica il disegno statistico di ciascuno studio deve essere specificato chiaramente.

Deve, inoltre essere descritta la modalità con cui è stato calcolato il numero di pazienti da arruolare. Il biostatistico dovrà calcolare la numerosità del campione secondo un determinato metodo statistico, in base al disegno dello studio. Le motivazioni della scelta devono essere esplicitate nella parte del protocollo relativa alla metodologia statistica.

Nel caso siano già disponibili evidenze scientifiche a sostegno dello studio che si vuole condurre (risultati di studi precedenti relativi all'endpoint primario, media e deviazione standard dei due trattamenti/popolazioni, proporzioni di successo, etc.), dovrà essere effettuato un calcolo della numerosità campionaria necessaria, prendendo in considerazione i seguenti fattori:

- obiettivo ed end-point primario (continuo, discreto, sopravvivenza, etc.).
- disegno dello studio (di equivalenza, di superiorità, etc.);

Qualunque sia il disegno dello studio sarà sempre indispensabile tenere presente che il risultato che si vuole dimostrare deve avere una rilevanza clinica.

Qualora non queste informazioni non siano disponibili potrebbe essere necessario effettuare uno studio pilota. In tale caso non è necessario calcolare la numerosità campionaria, tenendo sempre in considerazione, tuttavia, che è bene indicare nel protocollo un numero realistico di pazienti sufficiente per descrivere tutte le casistiche previste dallo studio.

Nello stilare la parte statistica dello studio, è opportuno che i fattori utilizzati per il calcolo della numerosità campionaria siano dettagliatamente riportati nel protocollo di studio.

È opportuno, inoltre, che il PI verifichi l'effettiva possibilità di reclutare un numero sufficiente di pazienti, tenendo conto di tutte le variabili in questione (afflusso di pazienti al centro, rarità della malattia, criteri di inclusione / esclusione, arruolamento competitivo in altri studi clinici in corso, etc.).

SOP 010 – 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 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 stratificata per centro.

Si noti come un numero eccessivo di fattori di stratificazione possa 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/fax/telefono;
3. con sistema delle buste chiuse.

La procedura di randomizzazione deve essere accuratamente descritta nel protocollo di studio.

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.

Nel caso di studi in cieco, deve essere garantito che gli sperimentatori non possano venire a conoscenza della sequenza con cui i trattamenti verranno assegnati né prevedere in alcun modo l'assegnazione successiva. Inoltre è necessario assegnare un codice a ciascun paziente, lotto di farmaci o qualsiasi apparecchiatura/strumento interessato nella randomizzazione.

Se, per qualunque motivo, si dovesse ricorrere all'apertura dei codici (generalmente in seguito a eventi avversi), è necessario consultare il Monitor/Sponsor. Nel caso in cui non sia possibile contattare direttamente queste figure, l'operazione andrà comunque celermente notificata, via fax, telefonicamente o per e-mail. Lo Sponsor deve fornire un servizio centralizzato per l'apertura dei codici su richiesta 24 ore su 24 o comunicare ai PI la procedura di apertura dei codici prima dell'inizio della sperimentazione (annex 13 – EudraLex Volume 4 GMP Guidelines).

L'apertura del codice di un paziente deve essere documentata e motivata nel CRF. Una nota in merito va apposta anche sulla busta contenente il codice.

SOP 011 – Reclutamento dei pazienti

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

- identificazione del paziente;
- richiesta e ottenimento del consenso informato;
- visita di screening mirata a verificare criteri di inclusione ed esclusione;
- randomizzazione del paziente, ove prevista;
- eventuali ulteriori accertamenti, se necessari.

Tutte le fasi della procedura di reclutamento devono essere accuratamente documentate, registrando per ogni paziente oggetto di screening ma non reclutato, i motivi della sua esclusione (criteri di inclusione non rispettati, ritiro del consenso, etc.) al fine di creare un archivio utile per verificare l'assenza di errori sistematici nel reclutamento. I dettagli della strategia di arruolamento devono essere inseriti nel protocollo.

SOP 012 – Moduli di consenso informato, di assenso e lettera per il Medico Curante

Nessuna procedura relativa allo studio clinico, incluse quelle previste dalla visita di screening, può essere svolta prima di aver ottenuto il consenso informato scritto del paziente.

Il modulo di consenso informato per la partecipazione allo studio deve essere totalmente scritto **in italiano (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, con particolare attenzione ai potenziali rischi, ai possibili benefici attesi e le eventuali alternative terapeutiche; 2) il modulo in cui il soggetto di uno studio sottoscrive la dichiarazione del proprio consenso informato. Lo scopo della consegna di una scheda informativa, della discussione della stessa con il medico dello studio e della firma del modulo di raccolta del consenso informato è di tutelare il paziente arruolato in uno studio sperimentale.

Il modulo di consenso deve riportare numero di versione e data, che vanno modificati ad ogni revisione dovuta ad emendamento con numero progressivo:

- la prima versione sarà la 1.0
- se i successivi cambiamenti sono minimi e non significativi si modifica cronologicamente seconda cifra (quindi 1.0, poi 1.1 ecc)
- se i cambiamenti sono sostanziali (di solito perché si accompagnano ad una modifica del protocollo) si cambia la prima cifra, cercando di farla coincidere sempre con la versione del protocollo;
- per quanto riguarda eventuali versioni centro specifiche sarà sufficiente scriverlo accanto alla versione, al fine di non avere numerazioni diverse tra i vari centri: (ad es: versione 1.0 centro specifica).

Il documento deve essere redatto in una versione per i genitori e in una versione per il paziente maggiorenne e deve contenere le seguenti informazioni:

- la dichiarazione del medico in cui afferma di aver spiegato al soggetto (o ai genitori) lo studio, i potenziali rischi e benefici ed eventualmente l'esistenza di terapie alternative all'utilizzo del farmaco sperimentale;
- la dichiarazione in cui si afferma che la partecipazione allo studio è volontaria e che la mancata adesione non comporta un venir meno delle cure da parte della struttura sanitaria;
- la dichiarazione in cui si informa il soggetto che ha sempre la libertà di ritirarsi in qualsiasi momento senza fornire spiegazioni e senza perdere il diritto ai trattamenti sanitari utili per la sua salute;
- la richiesta, in caso di ritiro, se il soggetto acconsente a trattenere tutta la documentazione a lui relativa sino a quel momento raccolta;
- la possibilità di ottenere un indennizzo nel caso in cui la partecipazione allo studio rechi danno al soggetto, con l'indicazione degli estremi della copertura assicurativa (compresi i relativi massimali) e di libero accesso alle terapie necessarie;
- l'informazione, alle persone partecipanti al protocollo di ricerca, che la polizza assicurativa, che garantisce la copertura dei danni da responsabilità civile non copre il valore eccedente il massimale indicato 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 definito secondo i criteri di cui al presente articolo, significando nel

contempo che una tale limitazione non inficia comunque il diritto del soggetto danneggiato ad ottenere il risarcimento da parte del responsabile dell'eventuale;

- qualora lo si ritenga necessario ai fini di una corretta pratica sperimentale, la richiesta di autorizzazione ad informare il medico di famiglia per ottenere un suo supporto a fini informativi sullo stato di salute e su eventuali trattamenti sanitari in atto non compatibili con la somministrazione del farmaco sperimentale.

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 nella 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 che esaurienti;
2. il paziente ha liberamente firmato il modulo di consenso e indicando la data in cui è avvenuta la firma;
3. il paziente ha ricevuto copia del modulo di consenso informato

Il modulo di consenso informato per il trattamento dei dati personali deve essere stilato in conformità con il Regolamento Europeo 2016/679 (GDPR), deve essere totalmente in italiano e deve contenere le sezioni indicate nel modello allegato a titolo esemplificativo e che deve essere completato e modificato per tipologia di studio e prodotto in una versione per i genitori ed una per il paziente adulto (Appendice 1).

Il modulo di richiesta del consenso informato deve essere:

- compilato in ogni sua parte;
- **firmato e datato dal paziente, dai genitori, o dal rappresentante legale riconosciuto (tutore/curatore)**;
- firmato e datato, davanti al paziente (genitori), dal medico che ha condotto il colloquio relativa all'ottenimento del consenso informato e il cui nominativo deve essere incluso nella Delegation Form.

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

Soggetti incapaci

Se uno studio clinico include soggetti non pienamente capaci, o totalmente incapaci 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).

In caso di persone legalmente incapaci e come tali incapaci di prestare il proprio consenso ed abbiano un tutore, 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.

Importante è in questo caso evidenziare anche l'eventuale consenso dell'incapace o comunque, dopo l'adeguata informazione, l'assenza di un suo espresso dissenso.

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

La sperimentazione sui **minori** di età compresa tra 14 e 18 anni è vincolata non solo all'espressione del consenso informato di chi esercita la potestà genitoriale o, in assenza di entrambi, del tutore o del curatore, ma anche **dall'assenso 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 necessaria la presenza di un **testimone imparziale, vale a dire** una persona indipendente dallo studio, che non debba essere influenzata in alcun modo dalle persone in esso coinvolte. 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 informato, 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.

Lettera per il medico curante

Deve essere sempre prevista una lettera informativa per il medico curante, che contenga un breve riassunto del modulo informativo la descrizione dei farmaci o modalità di trattamento in studio.

Deve essere consegnata al paziente congiuntamente al materiale informativo ed al modulo per l'acquisizione del consenso informato.

La procedura di informazione e di ottenimento del consenso informato dei soggetti incapaci dovrà essere descritta nel protocollo.

SOP 013 – Polizza assicurativa

Per tutti gli studi (interventistici e non) non farmacologici la polizza assicurativa è quella in vigore nelle singole strutture ospedaliere (pubbliche o private) che prendono parte allo studio.

Per gli studi interventistici farmacologici:

è necessario stipulare una polizza assicurativa ad hoc ai sensi del DM 14 luglio 2009; **nel caso di studi di studi promossi da AIEOP o in cui AIEOP è Richiedente per l'Italia** il CO provvederà alla stipula della copertura assicurativa nel rispetto delle indicazioni previste dal sopracitato decreto. La copertura della relativa spesa viene definita nella SOP 015.

A tal fine è necessario che il CO produca un questionario con le informazioni necessarie a ricevere una offerta da una o più compagnie assicuratrici; potranno quindi essere richieste informazioni al Centro Coordinatore, che dovrà valutare l'adeguatezza della polizza in collaborazione con il CO.

SOP 014 – Copertura delle spese per la gestione dello studio

Contestualmente alla presentazione del progetto di sperimentazione clinica, il proponente può, eventualmente, richiedere ad AIEOP la partecipazione alla copertura di parte delle spese per la gestione e conduzione dello studio. Tale richiesta dovrà essere presentata per iscritto al Consiglio Direttivo di AIEOP, affinché lo stesso possa valutarne l'appropriatezza. La richiesta di finanziamento sarà quindi sottoposta, da parte del CD, a FIEOP per ulteriore valutazione in base alle risorse economiche disponibili.

La richiesta di copertura delle spese dovrà obbligatoriamente includere una tabella contenente il budget complessivo di gestione dello studio clinico, articolato su tutti gli anni previsti per il completamento dello stesso. Nella tabella di budget dovranno essere chiaramente indicati i costi che si richiede siano finanziati ed i costi che saranno invece coperti attraverso altre fonti di finanziamento.

In particolare, la richiesta di copertura delle spese di gestione dovrà fare riferimento preferenzialmente alle attività incluse tra le seguenti:

- attività di gestione centralizzata della documentazione relativa allo studio, di sottomissione ai comitati etici e ad AIFA e di conservazione della stessa;
- supporto per il costo di personale qualificato per la supervisione e conduzione della sperimentazione nel rispetto delle regole di GCP e della normativa vigente;
- copertura delle spese di spedizione dei campioni biologici e preparati istologici per la diagnostica centralizzata mediante corriere unico;
- realizzazione delle eCRF e banche dati su piattaforma web CINECA;
- partecipazione alla copertura delle spese dei laboratori di riferimento e di diagnostica centralizzata coinvolti nella conduzione dello studio;
- attività di farmacovigilanza.

Sarà compito del Consiglio Direttivo di AIEOP esaminare la richiesta ed eventualmente approvarla in toto o in parte.

In nessun caso una sperimentazione clinica potrà essere finanziata totalmente da AIEOP.

SOP 015 – Convenzioni

Il CO provvederà alla stipula di Convenzioni con i singoli Enti di riferimento dei Centri Partecipanti. A tale fine, si metterà in contatto con gli Uffici Amministrativi di riferimento e su bozze locali verranno definite le Responsabilità delle Parti, l'eventuale fornitura di Farmaco Sperimentale o di materiale necessario allo svolgimento della sperimentazione, il numero di pazienti previsti localmente e il timing dello studio, l'identità della struttura e del PI.

Sarà quindi a cura del CO revisionare gli articoli della convenzione, chiedere l'accettazione della Presidenza e sottoporre il documento alla sua firma, che può avvenire anche in forma digitale certificata.

Il documento finalizzato verrà quindi completato con Marche da Bollo e messo agli atti.

Per gli studi interventistici sarà sempre necessaria una Delibera Autorizzativa dell'Ente per dare avvio alla Sperimentazione presso il Centro.

SOP 016 – Comitato Etico

Il Comitato Etico (CE) è un organismo indipendente il cui compito è quello di tutelare la sicurezza, l'integrità, i diritti ed il benessere di tutti i soggetti che partecipano a sperimentazioni cliniche esprimendo un parere di eticità e scientificità prima dell'avvio di qualsiasi sperimentazione clinica.

Il CE esprime il suo parere in merito:

- alle sperimentazioni cliniche che valutano interventi farmacologici;
- alle sperimentazioni cliniche che valutano dispositivi medici e diagnostici;
- ai protocolli che valutano l'adozione di nuove procedure sanitarie;
- ad ogni procedura che implica l'uso di tessuti umani a scopo scientifico;
- ai protocolli che prevedono l'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica come definiti dal DM 08.05.2003;
- agli studi osservazionali;
- alle raccolte dei dati, retrospettivi o prospettici, promosse da gruppi di sanitari, operanti nella singola struttura di appartenenza, nell'ambito dell'attività di verifica e miglioramento della qualità assistenziale ed inserite in progetti istituzionali, senza interventi di sponsor esterni;
- rilevazione di dati epidemiologici.

Per tutti gli studi no-profit promossi da AIEOP, il CO provvede al caricamento della documentazione e al suo invio tutti i CE coinvolti tramite l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC) di AIFA.

Al fine della valutazione della documentazione da parte di ogni CE, è necessario che localmente vengono prodotti i documenti centro-specifici necessari, a seconda delle specifiche richieste locali. In fase pre-autorizzativa sarà necessario inviare prontamente al CO il CV del PI e la sua dichiarazione di assenza di conflitto di interesse in modo da consentire un veloce avvio della sottomissione in OsSC. In un secondo momento il CO provvederà ad integrare tutta la documentazione centro specifica e ad ogni centro verrà richiesto di fornirla.

Al termine dello studio:

- Il CE deve essere informato della conclusione dello studio.
- Tutta la documentazione relativa al CE deve essere conservata nell'Investigator's Study File e nel Trial Master File.
- Per quanto non espressamente previsto dalle SOP, si rimanda alle norme di legge e al regolamento del CE. I principali riferimenti normativi sono disponibili sul sito dell'AIFA (<https://aifa.gov.it/web/guest/normativa-di-riferimento-sperimentazione>).

SOP 017 – Laboratori e Central Diagnosis Review

Scopo di questa procedura è definire le modalità da seguire in caso sia prevista la centralizzazione dei campioni biologici e preparati istologici nell'ambito degli studi di ricerca clinica.

In linea generale, AIEOP raccomanda la revisione diagnostica centralizzata in quanto spesso discriminante per la corretta impostazione terapeutica e riconosciuta come *gold standard* per la massimizzazione dei risultati clinici.

Per quanto riguarda la modalità di centralizzazione si pone indicazione, ove possibile, all'utilizzo delle piattaforme web appositamente realizzate da AIEOP ed adeguate alle normative vigenti ed ottemperanti il Regolamento Europeo 679/2016 (*GDPR*).

Si demanda al Centro Coordinatore di ogni studio clinico la preparazione di manuali appositi contenenti le specifiche inerenti la modalità di invio e gestione dei campioni.

SOP 018 – Scheda Raccolta Dati/Case Report Form (CRF)

La CRF è un documento ufficiale dello studio che racchiude tutte le informazioni richieste dal protocollo di studio in relazione a ciascun paziente.

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 flow-chart 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.

È inoltre consigliabile:

- Usare termini/abbreviazioni/acronimi conosciuti;
- Specificare le unità di misura dei dati;
- Chiarire come vanno raccolte le misurazioni (i.e.: PA 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 compilazione del CRF può essere delegata dal PI ad un data manager o ad altra persona, secondo quanto riportato nel delegation log.

Le CRF vanno sempre compilate in modo chiaro, preciso e completo, inserendo i dati corretti. Tali dati, ottenuti da documenti originali o Source Document, quali cartelle cliniche o ambulatoriali, referti, diari infermieristici, ecc, devono con esse concordare.

In caso di utilizzo di CRF cartacee, ogni correzione deve avvenire cancellando con una riga netta il dato originale, senza coprirlo, e scrivendo a fianco il dato corretto. Ogni correzione deve riportare al suo fianco anche la sigla (iniziale nome e iniziale cognome) della persona che l'ha apportata e la data in cui ciò è avvenuto.

In alcuni casi può essere necessario fornire una spiegazione della correzione del dato in appositi spazi della CRF; anche le note o i commenti vanno sempre siglati e datati dalla persona che li ha fatti.

Nel caso in cui AIEOP sia Promotore, il Centro Coordinatore dovrà predisporre la CRF in accordo con il protocollo; nel caso in cui AIEOP sia Richiedente, riceverà istruzioni in merito alla CRF dal Promotore.

In caso di CRF elettronica (eCRF), è necessario archiviare una copia cartacea della CRF nell'Investigator's Study File e nel Trial Master File; le successive versioni dovranno anch'esse essere archiviate. In tale tipo di caso di eCRF, la tracciabilità della correzione sarà garantita automaticamente dal sistema elettronico ad accesso limitato e dall'identificazione dell'utente. Nel caso ci si accorga di un errore quando le eCRF non sono più disponibili, sarà necessario contattare il Monitor dello studio per chiedere dettagli sulla procedura da seguire.

Il nome dei pazienti non va trascritto nella CRF. Il PI deve essere in possesso di un elenco dei pazienti arruolati con codici relativi.

Firmando le CRF, il PI dichiara di ritenere che i dati in essi riportati sono completi e corretti.

SOP 019 –Site Initiation Visit (SIV)

La *Site Initiation Visit* (SIV) è la visita di monitoraggio attraverso la quale si autorizza ufficialmente il Centro partecipante ad iniziare le procedure dello studio e l'arruolamento dei pazienti. Negli studi AIEOP può avvenire anche in remoto, in accordo con quanto previsto dal piano di monitoraggio.

Durante la SIV, il personale del centro verrà istruito in merito alle procedure specifiche previste dallo studio e verrà effettuata una verifica della documentazione. La prima verifica effettuata riguarderà tutti i documenti che devono essere obbligatoriamente contenuti nell'Investigator's Study File (ISF). Particolare attenzione verrà posta nella verifica dei documenti di consenso informato (versioni in uso e, se presenti, versioni centro specifiche). Il Monitor si assicurerà inoltre che il Centro sia in possesso tutte le passwords per l'inserimento dei dati, mediante eCRF, sul portale AIEOP o su altra piattaforma esterna. In caso di studio con farmaco, il Monitor dovrà assicurarsi anche che il farmaco sperimentale (IMP) sia già a disposizione del Centro.

Tra i compiti del Monitor in corso di SIV rientra anche la verifica della gestione di eventuale materiale da analizzare in laboratorio e di qualsiasi altra cosa di cui il Centro possa avere bisogno per iniziare a selezionare i soggetti.

In questa occasione il Monitor risponderà, infine, ad eventuali quesiti posti dal PI e dal personale dedicato al protocollo chiarendo ogni aspetto utile allo svolgimento dello studio.

Si ricorda che nessuno studio clinico può essere attivato prima che venga ottenuto parere favorevole scritto del CE e dell'AC, ossia dall'AIFA. Ogni Centro inoltre dovrà aver ricevuto formale Delibera Autorizzativa della propria azienda ospedaliera (dove pertinente).

SOP 020 – Monitoraggio

Lo Sponsor è tenuto a verificare, tramite visite di monitoraggio, la qualità della conduzione dello studio e dei dati raccolti.

Il monitoraggio è responsabilità dello Sponsor, che può delegare questa attività al Centro Coordinatore.

Il monitoraggio comprende (ma non si limita) l'attività denominata *Source Data Verification* (SDV), che costituisce parte integrante ed essenziale dello standard internazionale di Norme di GCP. Tale attività consiste nel confrontare le CRF con la cartella clinica, i referti, i diari infermieristici, etc. (, SD), e verificare la reciproca coerenza e completezza. *Source Document*. Per questo motivo dovrà essere garantito al Monitor 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.

Per la visita di monitoraggio è quindi 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 della documentazione, 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 desideri 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.

E' 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 un 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.

Nel caso in cui AIEOP sia Promotore è opportuno stabilire la modalità con la quale il Monitoraggio potrà avvenire. Al momento AIEOP si avvale della collaborazione di Personale qualificato in servizio presso il Centro Coordinatore.

SOP 021 – Emendamenti al protocollo

Emendamenti sostanziali alla conduzione di uno studio clinico possono scaturire dalla necessità di apportare modifiche al protocollo, oppure da nuove informazioni di carattere scientifico. Il giudizio di sostanzialità spetta al Promotore, in ottemperanza alle previsioni di cui al D.M 21/12/2007. In linea generale, sono da considerarsi sostanziali le modifiche che possano avere un probabile impatto significativo su uno o più dei seguenti aspetti:

- la sicurezza o l'integrità fisica o mentale dei soggetti e gli aspetti etici della sperimentazione;
- il valore scientifico dello studio;
- la conduzione o la gestione dello studio;
- la qualità o la sicurezza di ogni IMP utilizzato nello studio.

Qualsiasi emendamento sostanziale deve essere approvato dall'AC e dal CE del centro coordinatore, tale parere sarà poi accettato o rifiutato dagli altri comitati etici. In caso di studi farmacologici la procedura connessa alla richiesta di emendamento dovrà essere espletata attraverso l'OsSC.

Se l'emendamento comporta variazioni alle procedure a cui il paziente deve essere sottoposto o che coinvolgono, anche indirettamente, il singolo paziente (es. variazione PI, chiusura anticipata dello studio, variazione nel dosaggio del farmaco, variazione del numero di visite, etc), sarà necessario approntare una nuova versione del modulo di consenso informato.

Ogni emendamento al protocollo determina una nuova versione dello stesso ed eventualmente della documentazione annessa (modulo di consenso informato, lettera per il medico curante, ecc).

Gli emendamenti non sostanziali non debbono essere comunicati all'AC, ma semplicemente notificati ai CE.

Tutta la documentazione relativa alla richiesta di emendamento e alle relative approvazioni deve essere correttamente archiviata nel TMF e negli ISF.

SOP 022 – Gestione del farmaco sperimentale

Nel caso di studi clinici che prevedano l'utilizzo di un farmaco sperimentale, verranno definite per ogni singolo studio la fonte di finanziamento e le modalità di fornitura del farmaco, così come le modalità di consegna del farmaco sperimentale ai centri partecipanti. È possibile che lo studio clinico preveda l'uso di un farmaco già approvato per il trattamento di quella specifica indicazione terapeutica; in questo caso il farmaco sarà fornito direttamente dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Il farmaco sperimentale deve essere conservato, in conformità con la normativa vigente, in spazi appositi, separati e ad accesso limitato (frigoriferi con temperature registrate o scaffali a temperatura ambiente che deve essere comunque registrata).

La contabilità del farmaco sperimentale relativa al singolo paziente (quantità somministrata, consegnata e restituita) va sempre registrata anche nella cartella clinica/ambulatoriale del paziente e, se previsto, sulle eCRF, sotto diretta responsabilità del P.I.

Al termine dei trattamenti con farmaco sperimentale, AIEOP organizzerà la restituzione del farmaco non utilizzato ed intatto.

Il farmaco manomesso (fiale parzialmente o totalmente utilizzata) o scaduto verrà distrutto presso il centro secondo normativa vigente. Sarà cura del promotore acquisire e conservare copia della documentazione attestante l'avvenuta distruzione.

I farmaci in studio devono essere somministrati ai soggetti solo ed esclusivamente come da protocollo e lo sperimentatore incaricato deve istruire il soggetto sulle modalità di assunzione, incluso l'eventuale compilazione del relativo diario.

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 modifiche.

Gli eventuali problemi di compliance devono essere documentati. Nel caso in cui il protocollo non sia abbastanza esplicito sulla gestione dei pazienti che non assumono regolarmente il farmaco, spetta al PI, in accordo con il promotore, decidere se il paziente possa o meno continuare a partecipare allo studio.

SOP 023 – Farmacovigilanza

La raccolta e la notifica da parte dei singoli sperimentatori e da parte del promotore di eventi avversi/reazioni avverse provenienti da sperimentazioni cliniche condotte con medicinali per uso umano, devono essere 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 negli SD e riportati nelle apposite CRF. Tutti gli eventi avversi per i quali, a giudizio dello Sperimentatore o del Promotore della sperimentazione clinica, vi sia un ragionevole sospetto che possa esistere un rapporto di causalità con un IMP, sono da considerare **reazioni avverse**.

Nel descrivere l'evento occorre specificare:

- la data (e l'ora) di inizio e di fine;
- se il farmaco in studio è stato ridotto o sospeso;
- quali farmaci sono stati impiegati per il trattamento dell'evento;
- se l'evento si è risolto e come.

È inoltre richiesto di esprimere un giudizio sul possibile nesso di causalità con il farmaco in studio.

È importante prendere nota anche degli eventi non gravi in quanto possono dare origine a eventi gravi.

Lo sperimentatore deve valutare:

- la gravità dell'evento;
- il 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.

Un **Evento Avverso Serio o grave (SAE)** o una **Reazione Avversa Seria o grave (SAR)** è considerato qualsiasi evento avverso o reazione avversa che, a prescindere dalla dose, corrisponde ad uno o più dei seguenti criteri:

- ha esito fatale;
- mette in pericolo la vita del soggetto;
- richiede un ricovero ospedaliero oppure prolunga il ricovero in corso;
- comporta un'invalidità o un'incapacità grave o prolungata;
- comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita.

Ogni **Sospetta Reazione Avversa** correlata ad un IMP (farmaco oggetto di studio e farmaco di confronto) e che sia nel contempo **Inattesa e Seria** (grave) (SUSAR), deve essere segnalata dal CO con procedura d'urgenza all'autorità regolatoria per il tramite di Eudravigilance, nonché al CE che ha rilasciato il parere unico.

In riferimento agli obblighi di notifica ai Comitati Etici si deve tenere presente che:

- tutte le SUSAR verificatesi sul territorio italiano nel corso della sperimentazione clinica, devono essere trasmesse al Comitato Etico che ha espresso il parere unico favorevole;
- i DSUR devono essere inviati a tutti i Comitati Etici coinvolti nella sperimentazione.

Quanto sopra non si applica agli studi osservazionali, (Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci, G.U. n. 76 del 31 marzo 2008) ed agli studi compassionevoli, per i quali le reazioni avverse dovranno essere segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee post-marketing.

SOP 024 – Relazione della Sperimentazione Clinica

Alla conclusione dello studio, terminata l'analisi statistica, il Promotore redige, in stretta collaborazione con il PI, la Relazione della Sperimentazione Clinica. La relazione della sperimentazione clinica deve essere preparata anche nel caso lo studio non sia stato completato.

Essa deve essere redatta secondo le linee guida europee (CPMP/ICH/137/95) e deve contenere:

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

La Relazione della Sperimentazione Clinica deve essere trasmessa a tutti i Comitati Etici interessati.

SOP 025 – Audit ed ispezioni

Gli audit e le ispezioni possono verificarsi durante la conduzione di uno studio o al termine dello stesso. Gli audit possono essere condotti sia dal personale del CO, sia del Centro Coordinatore, in accordo con AIEOP. Gli audit devono essere condotti secondo le norme della GCP. L'audit è quindi da considerarsi uno strumento di verifica standardizzato e validato per valutare da soli o in gruppo la propria pratica quotidiana nell'ambito di uno studio e poi modificarla in base a prove di efficacia al fine di fornire i migliori livelli assistenziali. L'audit mira a stabilire quanto è distante la pratica dalla "Best practice" e ad adottare i provvedimenti utili per ridurre tale distanza.

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.

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 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.

SOP 026 – Conclusione anticipata, sospensione dello studio, chiusura ed archiviazione definitiva

Uno studio può concludersi anticipatamente o essere sospeso per un determinato periodo di tempo per diverse ragioni prevedibili (eccessiva tossicità/scarsa tollerabilità dei prodotti in studio) o non prevedibili.

Tra le motivazioni non prevedibili, vi sono:

per il Promotore:

- una non conformità, che sia grave e/o persistente, al protocollo, alle SOP, alle Norme di GCP e/o alle disposizioni normative da parte di uno sperimentatore e/o Istituzione.

per il CE:

- i risultati di studi clinici attendibili pubblicati dopo l'autorizzazione alla conduzione dello studio e non prevedibili che indichino chiaramente che il farmaco in studio presenta effetti indesiderati gravi o non efficacia.

per il PI:

- l'arruolamento di un numero insufficiente di pazienti nel tempo previsto dal protocollo;
- l'impossibilità, per qualsiasi ragione personale o professionale imprevista, di procedere nella conduzione dello studio.

In tutti questi casi, ogni parte deve provvedere a informare tempestivamente le altre per iscritto.

Conclusione anticipata/sospensione/chiusura del singolo centro

Il PI deve assicurarsi che:

- non vengano arruolati ulteriori pazienti né vengano somministrati i farmaci in studio dopo la chiusura del centro e/o dello studio;
- tutte le CRF dei pazienti vengano interamente compilate, firmate ed eventualmente consegnate al Promotore;
- il farmaco già consegnato ai pazienti venga restituito al PI o allo staff medico;
- ai pazienti che hanno assunto i farmaci in studio sia garantito un adeguato follow-up.

Revoca della sospensione

il PI deve assicurarsi che:

- il CE abbia autorizzato il riavvio dello studio;
- si sia provveduto, se necessario, a modificare il protocollo, la formulazione del farmaco, il dosaggio, ecc., e il nuovo materiale sia conforme alle nuove specifiche.

Chiusura dei Centri

In caso di chiusura dei singoli centri il CO provvede all'aggiornamento della documentazione in OsSC.

In caso di chiusura anticipata dello studio, dovranno essere forniti motivazione e numero di pazienti fino a quel momento arruolati.

Chiusura dello studio ed archiviazione definitiva

La conclusione di uno studio coincide con la data dell'ultima visita dell'ultimo paziente ed implica le seguenti attività:

- **Comunicazione data di fine studio:** la data di conclusione dello studio viene comunicata da AIEOP. Il CO provvederà all'aggiornamento dell'OsSC entro 90 giorni dalla fine dello studio.
- **Riconciliazione del farmaco:** è compito della farmacia del Centro eseguire la riconciliazione del farmaco. E' compito del Promotore, con la collaborazione del Centro Coordinatore, verificare la contabilità globale del farmaco di tutti i Centri; ogni

singolo centro dovrà provvedere all'invio del farmaco in studio al sito incaricato della distruzione, archiviare i documenti di ricevimento e successiva distruzione del farmaco.

- **Gestione del materiale e della strumentazione in comodato d'uso:** è necessario spedire al Promotore eventuale materiale non utilizzato o eliminarlo previo consenso.
- **Verifica dell'archivio (files dello studio):** è necessario effettuare la verifica finale dell'Investigator's Study File e del Trial Master File. Il report di fine studio dovrà essere conservato in entrambi i file.

Il PI deve prendere accordi preventivi con il Promotore sulla modalità di archiviazione definitiva della documentazione relativa.

APPENDICI

Appendice 1: Struttura generale e Sezioni del Protocollo di Studio

1. INDICE
2. SINOSI DELLO STUDIO
3. ABBREVIAZIONI
4. INTRODUZIONE E RAZIONALE
 - 4.1 Introduzione
 - 4.2 Razionale
5. DISEGNO DELLO STUDIO
6. OBIETTIVI ED ENDPOINTS
 - 6.1 Obiettivi dello studio
 - 6.1.1 Obiettivo primario
 - 6.1.2 Obiettivi secondari
 - 6.1.3 Obiettivo complementare (sottoprogetto) se previsto
 - 6.2 Endpoints dello studio
 - 6.2.1 Endpoint primario di efficacia / sicurezza / tollerabilità / fattibilità
 - 6.2.2 Endpoint secondari di efficacia / sicurezza / tollerabilità / fattibilità
 - 6.3 Analisi per sottogruppi
 - 6.4 Sottoprogetto, se previsto
7. POPOLAZIONE IN STUDIO
 - 7.1 Criteri di inclusione
 - 7.2 Criteri di esclusione
8. TRATTAMENTI
 - 8.1 Trattamenti successivi , se previsti (es. “aggiuntivo”, “adiuvante”, “rescu”ect)
 - 8.2 Altri trattamenti concomitanti ammessi
 - 8.3 Uscita dal follow-up
 - 8.4 Fornitura dei farmaci
9. TIMING E METODOLOGIA DELLO STUDIO
 - 9.1 Timing dello studio
 - 9.2 Valutazioni e Flow-chart dello studio
 - 9.3 Presentazione analitica del timing e delle procedure da svolgere
 - 9.3.1 Screening e randomizzazione
 - 9.3.2 Visita 1- valutazione basale
 - 9.3.3 Visita 2
 - 9.3.4 Visite 3, 4, 5 e 6 etc. – valutazioni post basali di controllo
 - 9.3.5 Completamento dello studio o eventuale interruzione prematura
10. EVENTI AVVERSI E REAZIONI AVVERSE
 - 10.1 Definizioni
 - 10.2 Eventi avversi
 - 10.3 Reazioni avverse ai farmaci
 - 10.4 Evento avverso serio e reazioni avverse ai farmaci serie
 - 10.5 Segnalazioni, documentazione ed ulteriori indagini
11. METODI STATISTICI
 - 11.1 Gestione dei dati
 - 11.2 Popolazioni analizzate
 - 11.3 Stima della dimensione del campione
 - 11.4 Assegnazione dei soggetti al gruppo di trattamento
 - 11.5 Trattamento dei dati mancanti

- 11.6 Descrizione della popolazione
- 11.7 Analisi della variabile primaria di efficacia
- 11.8 Analisi delle variabili secondarie di efficacia
- 11.9 Analisi della tollerabilità, se previsto
- 11.10 Analisi ad interim, se previsto
- 11.11 Analisi di sottogruppi, se previsto
- 12. ORGANIZZAZIONE E RESPONSABILITA' DELLO STUDIO
 - 12.1 Centro di coordinamento
 - 12.2 Sperimentatori
 - 12.3 Monitor
 - 12.4 Conservazione di documenti originali
 - 12.5 Pubblicazione dei risultati
 - 12.6 Modifiche del protocollo
- 13. ASPETTI ETICI ED ASSICURATIVI
 - 13.1 Approvazione da parte del comitato etico
 - 13.2 Consenso informato allo studio
 - 13.3 BIBLIOGRAFIA
- 14. ALLEGATI – Se previsti

Appendice 2: Modulo di richiesta di interesse alla partecipazione ai Centri

TITOLO DELLO STUDIO

CENTRO COORDINATORE
DENOMINAZIONE:
INDIRIZZO:
PRINCIPAL INVESTIGATOR:
CONTATTI PI (TEL, FAX, EMAIL):
STUDY COORDINATOR:
CONTATTI SC (TEL, FAX, EMAIL):

CENTRO PARTECIPANTE
DENOMINAZIONE:
INDIRIZZO:
PRINCIPAL INVESTIGATOR:
CONTATTI PI (TEL, FAX, EMAIL):
STUDY COORDINATOR (o riferimento presso il centro per sottomissione e raccolta dati):
CONTATTI SC (TEL, FAX, EMAIL):

- Siamo interessati a partecipare allo studio: SÌ NO
- In base ai Criteri di Inclusione/Esclusione si prevede di arruolare.....pazienti/anno

Vi preghiamo cortesemente di compilare questo modulo e di inviarlo via fax o email ENTRO IL..... a:oppure.....

Data: _____

Firma: _____

CENTRO OPERATIVO AIEOP

Si comunica che la sottomissione dello studio verrà gestita centralmente da parte dello sponsor AIEOP che invierà la documentazione ai CE di riferimento e in cc ai contatti indicati in questo modulo dai centri partecipanti. Sarà necessario integrare la documentazione centro-specifica al momento della ricezione della email di avvio alla sottomissione.

Ogni comunicazione verrà gestita da AIEOP in collaborazione con il centro coordinatore.

I contatti di AIEOP attualmente attivi sono i seguenti:

Dr.ssa Donatella Di Piazza

Dr.ssa Cristina Marchesi

Tel. 051/2144667 – fax 051/345759

Email:studiclinici@aieop.org

Appendice 3: Struttura del Trial Master File

1.	Clinical Trial Protocol	Yes	N/A
1.1	Synopsis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2	Current Approved Protocol including Signatures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3	Superseded Approved Protocols including Signatures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.4	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Approved PIS, ICF, GP Letter & PRO	Yes	N/A
2.1	Template of Current Master Patient Information Sheet (PIS) and Informed Consent Form (ICF)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2	Template of Current Master Withdrawal of Consent Form	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.3	Template of Current Master Data Privacy Statement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.4	Template of Current Master GP Letter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.5	All Superseded PIS,ICF, Withdrawal of Consent Form, GP letter and Data Privacy Statement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.6	Template of Questionnaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.7	Template of Patient Diary	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.8	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.9	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.10	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Subject Information	Yes	N/A
3.1	Protocol Deviation and Non Compliance tracking	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2	Other Written Information Given to Subjects	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.3	Advertisement for Subject Recruitment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.4	Patient Insurance Statement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.5	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Case Report Form (CRF)	Yes	N/A
4.1	Template of current version of CRF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.2	Template of superseded version of CRF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.3	Instructions for completion of CRF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.4	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Investigational Site Documents	Yes	N/A
5.1	Investigational Site List and contact details	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.2	Template of Confidentiality Agreement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.3	Template Financial Disclosure Statement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.4	Template of Data Subject's Consent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.5	Template of Feasibility Questionnaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.6	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Central/Coordinating Ethics Committee (CEC)	Yes	N/A
6.1	CEC Membership, if not incl. in the approval/favourable opinion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.2	CEC Initial Approval Documents (incl. submission letter and clarification requests/answers)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.3	CEC Amendment Approval Documents (incl. submission letter and clarification requests/answers)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.4	Amendment Log, if applicable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.5	CEC notification of completion/interruption/discontinuation of the clinical trial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.6	Annual Progress Report	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.7	CEC notification of Data Safety Update Report	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6.8	CEC notification of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSAR) and follow up	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.9	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	National Competent Authority (NCA)	Yes	N/A
7.1	Eudract Number	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.2	NCA Initial Approval Documents (incl. submission letter and clarification requests/answers)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.3	NCA Amendment Approval Documents (incl. submission letter and clarification requests/answers)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.4	NCA notification of completion/interruption/discontinuation of the clinical trial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.5	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Newsletter, Meeting Records	Yes	N/A
8.1	Newsletter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.2	Meeting Agenda, Presentations, Minutes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.3	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Monitoring	Yes	N/A
9.1	Trial Monitoring Plan (TMP)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.2	Source Data Verification Plan, if not incl. in TMP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.3	Question & Answer Log (final)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.4	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Central Clinical Laboratory	Yes	N/A
10.1	Head of the Central Laboratory signed and dated CV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.2	Central Laboratory Normal Ranges and updates	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.3	Central Laboratory accreditation/certification and updates	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.4	Central Laboratory Manual/Sample processing instructions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.5	Contact details of all relevant personnel responsible for sample management	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.6	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.7	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.8	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Investigational Medicinal Product - IMP	Yes	N/A
11.1	Sample of Label according to Annex 13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.2	Investigational Medicinal Product packaging, if not specified in the protocol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.3	GMP Certificate/Manufacturer's authorisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.4	Qualified Person Certification	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.5	Certificate of Analysis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.6	IMP re-test and expiry date certificate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.7	IMP release certification by Qualified Person	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.8	Instruction for IMP handling	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.9	IMP destruction record	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.10	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.11	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.12	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Pharmacovigilance /Safety Reporting	Yes	N/A
12.1	Current SAE/Pregnancy Form template and completion guidance document	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.2	Superseded SAE/Pregnancy Form template and completion guidance document	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.3	Safety Reporting Instruction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.4	Safety Management Plan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.5	Decoding procedure for blinded trials	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12.6	List of Emergency Codebreaks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.7	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.8	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.9	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Reference Safety Information	Yes	N/A
13.1	Investigator Brochure / Summary of Products Characteristics with evidence of annual review and update (signed and dated)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.2	Safety Alert Update	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.3	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.4	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.5	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	Data Management	Yes	N/A
14.1	Data Management Plan (DMP)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.2	User Requirements Specification	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.3	Validation documents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.4	Data Validation Plan, if not incl. in DMP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.5	eCRF Change Management	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.6	Users Profiles and Grants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.7	List of eCRF Users	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.8	Database Lock documentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.9	Database export (incl. audit trail)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.10	Data transfer documentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.11	Cleaning/ quality control of data	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.12	Data coding	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.13	SAE reconciliation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.14	List of Self-Evident-Correction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.15	User manual (paper CRF)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.16	CRF tracking (paper CRF)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.17	DCF tracking (paper CRF)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.18	Resolved Data Queries/Data Clarification Form, if not filed with CRF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.19	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	Statistics	Yes	N/A
15.1	Statistical Analysis Plan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.2	Sample size calculation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.3	Randomization list	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.4	Statistical analysis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.5	Statistical analysis report	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.6	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.	Clinical Study Report	Yes	N/A
16.1	Final Clinical Study Report	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.2	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.	Sponsor/Third Party	Yes	N/A
17.1	Sponsor Update Meetings Minute & Agenda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.2	Sponsor Responsibility and Delegation of Responsibility	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.3	Third party Services Agreement (e.g. MAH, CRO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.4	Sponsor/Third Party contact details	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

17.5	List of applicable SOPs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.6	Study Handover Checklist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.7	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.8	NIMP Documentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.9	Trial Risk Assessment (initial and updates)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.10	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.11	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.12	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.	Audit & Inspection	Yes	N/A
18.1	Audit Confirmation Communication and Audit Plan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.2	Audit Certificate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.3	Audit Report and follow up	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.4	Corrective Action and Preventive Action (CAPA) Plan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.5	Inspection Confirmation Communication and Inspection Plan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.6	Inspection Report and follow up	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.7	Corrective Action and Preventive Action (CAPA) Plan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.8	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Appendice 4: Struttura dell'Investigator Study File

1.	Trial Contact Information	Yes	N/A
1.1	Trial Contact Sheet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Clinical Trial Protocol	Yes	N/A
2.1	Synopsis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2	Current Approved Protocol including Signatures (Investigator and Representative)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.3	Superseded Protocol including Signatures (Investigator and Representative)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.4	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Approved PIS, ICF, GP Letter & PRO	Yes	N/A
3.1	Template of Current Patient Information Sheet(PIS) and Informed Consent Form (ICF)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2	Template of Current Withdrawal of Consent Form	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.3	Template of Current Data Privacy Statement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.4	Template of Current GP Letter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.5	All Superseded PIS, ICF, Withdrawal of Consent Form, GP Letter and Data Privacy Statement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.6	Signed PIS-ICF Form, Data Privacy Statement and Withdrawal of Consent Form	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.7	Template of Questionnaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.8	Template of Patient Diary	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.9	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.10	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.11	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Subject Information	Yes	N/A
4.1	Subject Screening Log/Enrolment Log	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.2	Patient identification list	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.3	Patient medication instructions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.4	Completed Protocol Deviation Form	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.5	Other Written Information Given to Subjects	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.6	Advertisement for Subject Recruitment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.7	Patient Insurance Statement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.8	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Institutional Review Board (IRB)/Independent Ethics Committee (IEC)	Yes	N/A
5.1	IRB/IEC Membership, if not incl. in the approval/favourable opinion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.2	IRB/IEC Initial Approval Documents (incl. submission letter and clarification requests/answers)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.3	IRB/IEC Amendements Approval Documents (incl. submission letter and clarification requests/answers)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.4	Amendment Log, if applicable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.5	IRB/IEC notification and acknowledgement of receipt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.6	IRB/IEC notification of completion/interruption/discontinuation of the clinical trial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.7	Periodic/Final Progress Report and acknowledgement of receipt to IRB/IEC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.8	IRB/IEC notification of Data Safety Update Report	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.9	Local Regulatory Documents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.10	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Clinical Trial Agreement	Yes	N/A
6.1	Local Competent Authority Clinical Trial Authorization	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6.2	Clinical Trial Agreement between Investigator/Institution and Sponsor/CRO and any Addendum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.3	Other Clinical Trial Agreements (e.g. Vendors)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.4	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Study Site Staff	Yes	N/A
7.1	Delegation of Authority and Signature Log	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.2	Site Training Log	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.3	Confidentiality Agreement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.4	Financial Disclosure Statement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.5	Signed and dated CV, GCP Certificate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.6	Signed Data Subject's Consent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.7	Site Personnel Training Record and Certificate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.8	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Clinical Laboratory/ Trial Instruments and Facilities	Yes	N/A
8.1	Laboratory Head signed and dated CV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.2	Laboratory Normal Ranges and updates	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.3	Laboratory accreditation/certification/quality control and updates	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.4	Laboratory Manual/Instruction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.5	Sample Label	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.6	Sample Shipment Receipt /Tracking	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.7	Temperature Log for sample storage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.8	Sample storage instruction/Inventory of sample	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.9	Instrument Calibration and Validation certificate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.10	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Investigational Medicinal Product - IMP	Yes	N/A
9.1	Investigational Medicinal Product packaging (if not specified in the protocol)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.2	Instructions for handling trial medication and trial related materials (Randomisation, Re-supply, Return / Destruction)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.3	IMP Shipping Request and Delivery Record	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.4	IMP Accountability Form	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.5	IMP Storage Condition Records/Temperature Excursion documentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.6	IMP Return/Reconciliation Record	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.7	Documentation of IMP destruction at site	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.8	IMP Relabelling documentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.9	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Randomisation	Yes	N/A
10.1	Documentation of randomisation process and all relevant guidance documentation, if any (code breaking, IVRS/IWRS)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.2	Randomisation Code, if applicable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.3	Decoding Procedures for blinded trials	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.4	Evidence, where applicable, of randomisation (e.g. envelopes/ email/ IVRS/IWRS)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.5	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Monitoring	Yes	N/A
11.1	Pre-trial Meeting Agenda and minute	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.2	On site/off site study initiation report, incl. confirmation and follow-up Letter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.3	Source Data Location List	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.4	Monitoring confirmation and follow-up Letter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11.5	Monitoring Visit Log	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.6	eCRF User Access Form	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.7	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Pharmacovigilance /Safety Reporting	Yes	N/A
12.1	Safety Reporting Guidelines and Pharmacovigilance contact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.2	Current SAE/Pregnancy form template and completion guidance document	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.3	Superseded SAE/Pregnancy form template and completion guidance document	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.4	SAE/Pregnancy/Important Medical Event (IME) reporting and follow up	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.5	Received Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSAR) reports and sponsor acknowledgment documentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.6	Safety Reporting (from Investigator to IRB/IEC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.7	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Reference Safety Information	Yes	N/A
13.1	Investigator Brochure / Summary of Products Characteristics with evidence of annual review and update (signed and dated)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.2	Safety Alert Update	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.3	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.4	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	Case Report Form (CRF) and other data collection	Yes	N/A
14.1	Template of current version of CRF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.2	Template of superseded version of CRF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.3	Instructions for completion of CRF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.4	Completed CRF /eCRF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.5	Completed Patient Questionnaire and Diary	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.6	Resolved Data Queries/Data Clarification Form, if not filed with CRF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.7	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	Newsletter, Meeting Records	Yes	N/A
15.1	Newsletter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.2	Meeting Agenda, Presentations, Minutes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.3	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.	Audit & Inspection	Yes	N/A
16.1	Audit Confirmation Communication, Agenda and Follow up report	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.2	Inspection Confirmation Communication, Agenda and Follow up report	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.3	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.	Clinical Study Report	Yes	N/A
17.1	Clinical Study Report	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.2	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.3	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.	Miscellaneous	Yes	N/A

Appendice 5: Struttura del Central Master File

1.	Clinical Trial Protocol	Yes	N/A
1.1	Current Approved Protocol Signatures page, signed by Investigator	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2	Superseded Approved Protocol Signatures page, signed by Investigator	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.3	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Approved PIS, ICF & GP Letter	Yes	N/A
2.1	Template of Current Patient Information Sheet (PIS) and Informed Consent Form (ICF)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.2	Template of Current Withdrawal of Consent Form	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.3	Template of Current Data Privacy Statement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.4	Template of Current GP Letter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.5	All Superseded PIS, ICF, Withdrawal of Consent Form, GP Letter and Data Privacy Statement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.6	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.7	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.8	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Subject Information	Yes	N/A
3.1	Subject Screening Log/Enrolment Log	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.2	Completed Protocol Deviation Form	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.3	Other Approved Written Information Given to Subjects	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.4	Approved Advertisement for Subject Recruitment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.5	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Institutional Review Board (IRB)/Independent Ethics Committee (IEC)	Yes	N/A
4.1	IRB/IEC Membership, if not incl. in the approval/favourable opinion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.2	IRB/IEC Initial Approval Documents (incl. submission letter and clarification requests/answers)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.3	IRB/IEC Amendment Approval Documents (incl. submission letter and clarification requests/answers)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.4	Amendment Log, if applicable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.5	IRB/IEC notification and acknowledgement of receipt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.6	IRB/IEC notification of completion/interruption/discontinuation of the clinical trial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.7	Periodic/Final Progress Report and acknowledgement of receipt to IRB/IEC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.8	IRB/IEC notification of Data Safety Update Report	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.9	Local Regulatory Documents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.10	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Clinical Trial Agreement	Yes	N/A
5.1	Local Competent Authority Clinical Trial Authorization	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.2	Clinical Trial Agreement between Investigator/Institution and Sponsor/CRO and any Addendum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.3	Other Clinical Trial Agreements (i.e Vendors)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.4	Site Recruitment Fee documentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.5	Sponsor Green Light for site activation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.6	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Study Site Staff	Yes	N/A
6.1	Delegation of Authority and Signature Log	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.2	Site Training Log	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6.3	Confidentiality Agreement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.4	Financial Disclosure Statement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.5	Signed and dated CV, GCP Certificate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.6	Signed Data Subject's Consent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.7	Site Personnel Training Records and Certificate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.8	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Clinical Laboratory/ Trial Instruments and Facilities	Yes	N/A
7.1	Head of the Local Laboratory signed and dated CV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.2	Laboratory Normal Ranges and updates	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.3	Laboratory accreditation/certification and updates	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.4	Sample Label	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.5	Sample Shipment Receipt /Tracking	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.6	Temperature Log for sample storage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.7	Sample storage instruction/Inventory of sample	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.8	Instrument Calibration and Validation certificate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.9	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Investigational Medicinal Product - IMP	Yes	N/A
8.1	IMP Shipping Request and Delivery Record	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.2	IMP Accountability Form	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.3	IMP Storage Condition Records/Temperature Excursion documentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.4	IMP Return/Reconciliation Record	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.5	Documentation of IMP destruction at site	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.6	IMP Relabelling documentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.7	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Randomisation	Yes	N/A
9.1	Randomisation Code, if applicable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.2	Evidence (where applicable) of randomisation i.e. envelopes/ email/ IVRS/IWRS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.3	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Monitoring	Yes	N/A
10.1	Completed Feasibility Questionnaire and evidence of Sponsor Approval	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.2	Pre-site selection visit report, incl. Confirmation and Follow-up Letter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.3	Pre-trial Meeting Agenda and minutes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.4	On site/off site study initiation report, incl. confirmation and follow-up Letter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.5	Source Data Location List	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.6	On site/off site study monitoring report, incl. Confirmation and Follow-up Letter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.7	On site/off site study close out report, incl. Confirmation and Follow-up Letter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.8	Centralized monitoring report	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.9	Monitoring Visit Log	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.10	eCRF User Access Form	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.11	Trial Site Contact Report	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.12	Site Handover Checklist/Documentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.13	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Pharmacovigilance /Safety Reporting	Yes	N/A
11.1	SAE/Pregnancy/Important Medical Event (IME) reporting and follow up	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.2	Received Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSAR) reports and sponsor acknowledgment documentation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11.3	Safety Reporting (from Investigator to IRB/IEC)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.4	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Reference Safety Information	Yes	N/A
12.1	Investigator Brochure and updates - Signature Page	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.2	Other:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.3	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Audit & Inspection	Yes	N/A
13.1	Audit Confirmation Communication, Agenda and Follow up report	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.2	Inspection Confirmation Communication, Agenda and Follow up report	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.3	Related Correspondence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Appendice 6: Informativa e consenso informato per il trattamento dei dati personali

INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DEI DATI SENSIBILI

TITOLO STUDIO:

Caro paziente,

Sei stato invitato a prendere parte allo studio _____ per _____, condotto presso _____.

Le caratteristiche dello studio e le sue modalità di svolgimento sono descritte nel dettaglio nel documento “Informativa e Consenso”

Identità e dati di contatto del Titolare del trattamento

I Dati a Lei riferiti saranno trattati da:

- _____, Promotore dello studio, con sede legale in _____;
- _____, Centro Coordinatore per l'Italia con sede legale in _____;
- _____, Centro di Sperimentazione con sede legale in _____;

in qualità di Titolari del trattamento, ciascuno per gli ambiti di propria competenza.

Il Titolare del trattamento, tratterà i Suoi dati personali soltanto nella misura in cui siano indispensabili in relazione all'obiettivo dello studio, nel rispetto di quanto previsto dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali, tra cui il Regolamento (UE) 2016/679 (Regolamento generale sulla protezione dei dati personali), il D.Lgs. 30 giugno 2003, n. 196 s.m.i. (Codice in materia di protezione dei dati personali) e conformemente alle misure di garanzia e a ogni altro provvedimento applicabile del Garante per la protezione dei dati personali.

Responsabile della protezione dei dati (Data Protection Officer, D.P.O.)

- Il Promotore ha nominato il Responsabile della protezione dei dati (Data Protection Officer, D.P.O.), e per qualsiasi comunicazione si può fare riferimento all'indirizzo e-mail _____e;
- Il Centro Coordinatore per l'Italia ha nominato il Responsabile della protezione dei dati (Data Protection Officer, D.P.O) e per qualsiasi comunicazione si può fare riferimento all'indirizzo e-mail _____;
- Il Centro di Sperimentazione ha nominato il Responsabile della protezione dei dati (Data Protection Officer, D.P.O.), e per qualsiasi comunicazione si può fare riferimento all'indirizzo e – mail _____

Finalità del trattamento

- I dati personali dell'Interessato e quelli appartenenti a particolari categorie (esempio i dati relativi al suo stato di salute) potranno essere trattati esclusivamente nell'ambito delle finalità di seguito riportate:
- (A)- Partecipazione allo studio e relative operazioni e attività connesse:
- I dati personali dell'Interessato e quelli appartenenti a particolari categorie, nello specifico quelli inerenti **dati genetici** e/o campioni biologici sono raccolti e trattati al fine di eseguire la ricerca scientifica sopra

indicata, le cui caratteristiche e modalità sono descritte nel dettaglio del documento “ Informativa e Consenso _____” e per quanto concerne gli **studi ancillari/facoltativi** il documento “Informativa e consenso _____” Il Titolare si impegna a non trattare i dati particolari e genetici e a non utilizzare i campioni biologici per fini diversi da quelli qui descritti e a non comunicarli o trasferirli a soggetti terzi, salvo che questi perseguano scopi scientifici direttamente collegati a quelli per i quali sono raccolti. Il Titolare potrà comunicare o trasferire i dati e/o i campioni biologici dell'Interessato a enti e istituti di ricerca, alle associazioni e agli altri organismi pubblici e privati aventi finalità di ricerca, esclusivamente nell'ambito di progetti congiunti. I dati e/o i campioni potranno altresì essere trasferiti o comunicati, per scopi di ricerca scientifica e statistica, ai medesimi soggetti sopra indicati, non partecipanti a progetti congiunti, limitatamente alle informazioni prive di dati identificativi.

- Si specifica che il nominativo dell'Interessato non sarà riportato sul campione di materiale biologico raccolto, né su qualsiasi campione da esso derivante. Ogni campione biologico sarà sempre identificato unicamente da un codice numerico e sarà conservato _____ Il codice numerico non consentirà la diretta identificazione dell'Interessato e i ricercatori coinvolti nei test sui campioni potranno vedere solamente il codice, ma non potranno accedere ad alcuna informazione personale che possa identificare direttamente il soggetto cui i dati e/o il campione si riferiscono: solo il personale specificatamente autorizzato sarà a conoscenza della relazione tra singolo codice e singolo campione.
- I dati saranno trattati mediante strumenti cartacei e/o elettronici (in particolare, i dati saranno registrati in una “scheda di raccolta dati”, cosiddetta “CRF” di natura cartacea ed elettronica”).
-
- I campioni biologici e i dati genetici saranno conservati fino al termine della ricerca, salvo che l'Interessato acconsenta alla conservazione per un periodo più lungo nell'ambito delle finalità di cui al punto (B). Al termine della ricerca (previsto per _____anni dal momento della raccolta), i dati e i campioni verranno distrutti o resi anonimi provvedendo alla cancellazione definitiva e irreversibile della corrispondenza tra il codice utilizzato sul campione e l'associazione di tale codice all'identità del partecipante.
-
- Se l'Interessato accetta di prendere parte al presente studio, si informa che - oltre ai soggetti sopra indicati partecipanti alla ricerca – i dati potranno essere comunicati alle Autorità Regolatorie competenti, al Comitato etico _____ e alle autorità sanitarie italiane che potranno esaminare tutta la documentazione sanitaria dell'Interessato raccolta nel corso dello studio: lo scopo di queste verifiche è controllare che la ricerca sia condotta correttamente e in conformità alle disposizioni vigenti e l'Interessato non avrà la facoltà di impedire tali comunicazioni.
-
- **(A2) INFORMAZIONI INERENTI LA DIFFUSIONE**
- I dati particolari e i dati genetici non saranno diffusi. I risultati delle ricerche potrebbero essere oggetto di diffusione ma, in tal caso, il Titolare garantisce la loro diffusione esclusivamente in forma aggregata ovvero secondo modalità che non rendano identificabili gli interessati neppure tramite identificazione indiretta, anche nell'ambito di pubblicazioni scientifiche, statistiche e convegni scientifici.
-
-
- **(B) Conservazione dei dati e dei campioni biologici per future attività di ricerca**
- Considerato che nuove scoperte potrebbero indicare inedite opportunità di indagine ai ricercatori o consentire di effettuare ulteriori analisi e ricerche sugli stessi dati e campioni raccolti per lo studio, limitatamente alla malattia oggetto dello studio. l'Interessato può acconsentire alla loro conservazione in forma non anonima per un periodo di 30 anni dalla conclusione del presente studio, accettando di essere ricontattato affinché possa esprimere, se lo riterrà, un nuovo specifico consenso e autorizzare così una nuova ricerca sui propri dati e campioni. Al termine del periodo di conservazione sopra indicato, i dati e i campioni biologici dell'Interessato verranno distrutti .

Ulteriori operazioni di trattamento

- I dati potranno altresì essere trattati e/o comunicati a soggetti terzi, come di seguito specificato:
-
- **(I) COMUNICAZIONE AL MEDICO CURANTE**
- L'Interessato può acconsentire che il Titolare informi il proprio medico curante della propria partecipazione allo studio in oggetto.
-
- **(II) COMUNICAZIONE DI RISULTATI O NOTIZIE INATTESE**
- Nell'ambito della ricerca in oggetto, potrebbero essere conosciute alcune notizie inattese derivanti dai risultati dello studio. In particolare, la ricerca potrebbe evidenziare risultati che riguardano l'Interessato relative alla salute sua e dei suoi familiari.
- Ove l'Interessato intenda conoscere i risultati della ricerca e dell'analisi, può esprimere il proprio consenso affinché gli vengano comunicate dette eventuali informazioni rilevanti. Ove invece l'Interessato neghi il consenso a tale finalità, si precisa che le informazioni relative a risultati della ricerca o notizie inattese verranno conservati nei limiti di tempo indicati al punto (A), salvo il caso in cui abbia acconsentito alla conservazione dei dati per un periodo più lungo (punto B). Nel caso in cui l'Interessato dovesse trovarsi in una condizione di impossibilità fisica, incapacità di agire o incapacità di intendere o di volere, le eventuali notizie inattese riguardanti lo stato di salute dell'Interessato potranno essere comunicate a chi esercita legalmente la legale rappresentanza, ovvero a un prossimo congiunto, a un familiare, a un convivente o unito civilmente ovvero a un fiduciario ai sensi dell'art. 4 della l. 219/2017 o, in loro assenza, al responsabile della struttura presso cui dimora.
-
- **(III) COMUNICAZIONE DI RISULTATI INERENTI LE SCELTE RIPRODUTTIVE**
- Nel caso in cui i risultati della ricerca evidenzino informazioni che potrebbero comportare un beneficio concreto e diretto in termini di terapia, di prevenzione e di consapevolezza delle scelte riproduttive, i dati potranno, con il consenso dell'Interessato, essere comunicati a soggetti appartenenti alla sua stessa linea genetica che ne facciano richiesta o nel caso in cui siano indispensabili per evitare un pregiudizio per la loro salute.
-
- **(IV) COMUNICAZIONE PER IL TRATTAMENTO DEI DATI AL RAGGIUNGIMENTO DELLA MAGGIORE ETÀ**
- I dati di contatto forniti dall'esercente la responsabilità genitoriale saranno altresì utilizzati per ricontattare l'Interessato al raggiungimento della maggiore età al fine di acquisire una nuova manifestazione del consenso in merito al trattamento dei dati personali che lo riguardano per le finalità sopra descritte. Nel caso in cui, l'Interessato maggiorenne non dovesse acconsentire all'ulteriore trattamento dei dati, si evidenzia che i dati non saranno cancellati nella misura in cui tale cancellazione pregiudichi gravemente il conseguimento degli obiettivi di ricerca di cui al punto (A).
-

Base giuridica del trattamento e natura del conferimento dei dati

- La base giuridica dei trattamenti sopra descritti è da rinvenirsi nel consenso, ai sensi dell'art. 9, 2° comma, lett. a) del Regolamento. Il consenso al trattamento per le finalità sopra descritte è libero e facoltativo e il suo mancato conferimento non preclude all'Interessato di accedere alle cure mediche richieste.
- Tuttavia, occorre precisare che il consenso di cui al punto (A) è necessario per poter partecipare allo studio qui descritto. Nel caso non siano forniti i dati e i campioni biologici indicati per tale finalità non sarà pertanto possibile partecipare allo studio.
-
- Il conferimento dei dati ai fini di cui al punto (B) è facoltativo, cioè non discende da un obbligo normativo, ma è necessario per consentire la conservazione in forma non anonima dei dati e dei campioni biologici per un periodo più lungo di quello previsto per la conclusione del presente studio e per eventualmente consentire al Titolare di ricontattare l'Interessato affinché possa esprimere, se lo riterrà, un nuovo specifico consenso e autorizzazione a una nuova ricerca sui propri campioni: il mancato conferimento dei dati per tali finalità avrà come unica conseguenza l'impossibilità di realizzare quanto da ultimo descritto.

Diritti dell'Interessato

- Fatte salve le limitazioni all'esercizio dei diritti degli interessati di cui agli artt. 2-undecies e 2-duodecies del Codice in materia di protezione dei dati personali (D.Lgs. 196/03), l'Interessato partecipante al presente studio, può esercitare i diritti a lui riconosciuti ai sensi e nei limiti degli artt. 15-21 del Regolamento (UE) 2016/679, tra cui il diritto di chiedere l'accesso ai propri dati personali, la rettifica o la cancellazione degli stessi, nonché la limitazione del trattamento dei dati che lo riguardano, l'opposizione al trattamento e la portabilità dei dati.
-
- Precisiamo inoltre che, ogni eventuale consenso manifestato dall'Interessato è liberamente prestato ed è revocabile in ogni momento senza che ciò comporti alcun svantaggio o pregiudizio e senza pregiudicare la liceità del trattamento basata sul consenso prestato prima della revoca.
- Nel caso in cui l'Interessato revochi il consenso al trattamento dei dati per le finalità di cui ai punti (A), (B), **L'INTERESSATO POTRÀ OTTENERE LA DISTRUZIONE DEL** campione biologico e i dati genetici a lui associati verranno cancellati, salvo che, in origine o a seguito di trattamento, il campione o l'informazione non possa più essere riferito a una persona identificata o identificabile e/o salvo il caso in cui **LA CANCELLAZIONE DEI DATI PREGIUDICHI GRAVEMENTE IL CONSEGUIMENTO DEGLI OBIETTIVI DI RICERCA.**
- Le istanze relative all'esercizio di tali diritti potranno essere presentate al Titolare contattandolo ai recapiti sopra riportati.
- Infine, ove Lei ritenga che il trattamento dei Suoi dati personali avvenga in violazione di quanto previsto dal Regolamento (UE) 2016/679 o del D.lgs. 196/03 s.m.i., ha il diritto di proporre reclamo al Garante, come previsto dall'art. 77 del Regolamento citato, o di adire le opportune sedi giudiziarie (art. 79 del Regolamento).
-
- **ULTERIORI INFORMAZIONI INERENTI IL PROGETTO DI RICERCA**
- Ulteriori informazioni inerenti il progetto di ricerca in oggetto possono essere richieste a _____ con sede _____ e-mail _____

Appendice 7: Informativa e Consenso Informato per il trattamento dei dati genetici

MODULO DI CONSENSO INFORMATO PER IL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI E GENETICI

Io sottoscritto _____ nato il ___/___/_____ residente a _____ via/piazza _____ Tel. _____ domicilio (se diverso dalla residenza) _____

DICHIARO

di aver ricevuto e preso attenta visione del documento Informativa e Consenso generale del protocollo _____ e per quanto concerne gli **studi ancillari/facoltativi** del documento "Informativa e consenso per _____";
di aver preso attenta visione delle "Informazioni sul trattamento dei dati personali, particolari e genetici" sopra riportata e di averne compreso i contenuti e le ulteriori informazioni ottenute in merito dallo Sperimentatore _____ e/o dagli altri Collaboratori;

Ai sensi delle disposizioni del Regolamento (UE) 2016/679 e del D.Lgs. 196/2003 s.m.i., lette le "Informazioni e Consenso al trattamento dei dati personali" sopra riportate, il/la sottoscritto/a

Acconsento Non acconsento

al trattamento dei propri dati - **NECESSARIO** ai fini della partecipazione allo studio di cui trattasi e al suo svolgimento per le finalità e nei modi di cui al punto (A) [partecipazione allo studio e relative operazioni ed attività connesse]

Acconsento Non acconsento

alla conservazione prolungata dei propri campioni biologici- **NON NECESSARIA** ai fini della partecipazione allo studio di cui trattasi e al suo svolgimento - dei dati per le finalità e nei modi di cui al punto (B) [conservazione dei dati e dei campioni biologici per future attività di ricerca]

Acconsento Non acconsento

alla comunicazione di cui al punto (I) - **NON NECESSARIA** ai fini della partecipazione allo studio - dei dati dell'Interessato al suo medico curante affinché sia informato della partecipazione allo studio in parola [comunicazione al proprio medico curante].

Acconsento Non acconsento

alla ricezione delle informazioni di cui al punto (II) - **NON NECESSARIA** ai fini della partecipazione allo studio – affinché sia informato di eventuali risultati e/o notizie inattese che riguardano l'Interessato [comunicazione di risultati o notizie inattese].

In merito al trattamento – **NON NECESSARIO** ai fini della partecipazione allo studio di cui trattasi - dei dati personali, sanitari e genetici nell'ambito della comunicazione di cui al punto (II) [comunicazione di risultati o notizie inattese], il sottoscritto:

Desidero Non desidero

essere informato, se l'Interessato dovesse risultare portatore di un'alterazione genetica di predisposizione a patologie ad insorgenza nell'adulto, se questa conoscenza rappresentasse un beneficio concreto in termini di terapia e/o prevenzione.

Desidero Non desidero

essere informato, se l'Interessato dovesse risultare portatore di un'alterazione genetica di predisposizione a patologie ad insorgenza nell'adulto, anche se questa conoscenza non rappresentasse allo stato attuale un beneficio concreto in termini di terapia e/o prevenzione.

Desidero Non desidero

essere informato, se l'Interessato dovesse risultare portatore "sano" di patologie genetiche con prevalenza relativamente alta nella popolazione, tale da essere importante in relazione a decisioni riproduttive (trasmissione di patologie alla prole).

Desidero Non desidero

alla ricezione delle informazioni di cui al punto (III) - NON NECESSARIA ai fini della partecipazione allo studio [comunicazione di risultati inerenti le scelte riproduttive].

Nome e cognome per esteso del PAZIENTE in stampatello: _____

Data: _____ Firma del paziente: _____

FIRMA DEL TESTIMONE IMPARZIALE (se presente)

(Qualora il paziente non fosse in grado di leggere e/o scrivere – D.L. n. 211 del 24-06-03, articolo 2, comma 1, lettera l. Il testimone deve saper leggere e scrivere, essere una persona che sia indipendente dallo studio, non essere dipendente del Promotore dello studio, non essere coniuge o parente di primo grado del paziente e non essere coinvolto nello studio in alcun ruolo e non deve poter essere influenzato in alcun modo dalle persone coinvolte nello studio. Il testimone deve partecipare alla procedura di informazione del paziente leggendo il consenso informato e ogni altra informazione scritta fornita al paziente partecipante).

Se il presente modulo di consenso informato viene letto al paziente partecipante allo studio in quanto non in grado di leggerlo e/o firmarlo autonomamente, un testimone imparziale, indipendente dallo studio, deve essere presente al momento della firma del modulo di consenso e deve rilasciare la seguente dichiarazione:

Io sottoscritto dichiaro che al paziente sono state correttamente spiegate le modalità di trattamento dei dati personali e che il paziente ha acconsentito liberamente al trattamento dei suoi dati personali per gli scopi della ricerca nei limiti e con le modalità indicate nell'informativa fornita con il presente documento (*).

Nome e cognome per esteso del testimone imparziale (in stampatello): _____

Data: _____ Firma del testimone imparziale: _____

DICHIARAZIONE DI AVVENUTA INFORMAZIONE DEL MEDICO CHE HA PRESENTATO L'INFORMATIVA AI GENITORI DEL/DELLA PAZIENTE, ALL'EVENTUALE RAPPRESENTANTE LEGALE /AMMINISTRATORE DI SOSTEGNO ED ALL' EVENTUALE TESTIMONE IMPARZIALE

Io sottoscritto/a dott. _____

(nome e cognome dello Sperimentatore informante in stampatello)

dichiaro che al paziente sono state correttamente spiegate le modalità di trattamento dei suoi dati personali e che il paziente ha acconsentito liberamente all'utilizzo dei suoi dati personali per gli scopi della ricerca nei limiti e con le modalità indicate nell'informativa fornita con il presente documento.

Ho constatato che il paziente è in grado di leggere e comprendere il presente modulo redatto in lingua italiana, che ha compreso tutte le informazioni in esso contenute e che è stato informato in modo esaustivo sul trattamento dei suoi dati personali ai fini del presente studio, così come sulla natura e sulla revocabilità del consenso al trattamento dei suoi dati personali.

Dichiaro altresì di aver fornito copia della presente informativa e di aver ottenuto il consenso del paziente, dell'eventuale rappresentante legale/amministratore di sostegno e dell'eventuale testimone imparziale.

Data: _____

Firma dello sperimentatore informante (colui che ha somministrato e raccolto il consenso informato, se diverso dallo sperimentatore responsabile): _____

(leggibile)

(*) La sezione relativa al testimone imparziale va compilata solo se il paziente non è in grado di fornire per iscritto il consenso informato.

REDATTO IN DUE COPIE, L'ORIGINALE DA CONSERVARSI A CURA DEL MEDICO DELLO STUDIO, E LA COPIA DA CONSEGNARE AL PAZIENTE, ALL'EVENTUALE RAPPRESENTANTE LEGALE /AMMINISTRATORE DI SOSTEGNO O ALL' EVENTUALE TESTIMONE IMPARZIALE.

MODULO PER LA REVOCA DEL CONSENSO INFORMATO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

Io sottoscritto _____ nato il ___/___/_____ residente a _____ via/piazza _____ Tel. _____ domicilio (se diverso dalla residenza) _____

Dichiaro di voler revocare volontariamente il mio consenso al trattamento dei miei dati personali e sanitari necessari allo svolgimento dello studio per gli scopi della ricerca, nei limiti e con le modalità indicate nell'informativa da me precedentemente sottoscritta, senza pregiudicare le cure mediche né i miei diritti legali e senza che tale scelta modifichi in alcun modo i miei rapporti con il personale e la struttura sanitaria.

Sono consapevole che le informazioni personali già ottenute saranno conservate per assicurare la corretta valutazione dei risultati dello studio e la conformità alle disposizioni di legge. Sono altresì a conoscenza del fatto che i dati raccolti fino al momento del mio ritiro rimangono parte dei risultati dello studio.

Nome e cognome per esteso del PAZIENTE in stampatello: _____

Data: _____ Firma del paziente: _____

FIRMA DEL TESTIMONE IMPARZIALE (se presente)

(Qualora il paziente non fosse in grado di leggere e/o scrivere – D.L. n. 211 del 24-06-03, articolo 2, comma 1, lettera l. Il testimone deve saper leggere e scrivere, essere una persona che sia indipendente dallo studio, non essere dipendente del Promotore dello studio, non essere coniuge o parente di primo grado del paziente e non essere coinvolto nello studio in alcun ruolo e non deve poter essere influenzato in alcun

modo dalle persone coinvolte nello studio. Il testimone deve partecipare alla procedura di informazione del paziente leggendo il consenso informato e ogni altra informazione scritta fornita al paziente partecipante).

Se il presente modulo di consenso informato viene letto al paziente partecipante allo studio in quanto non in grado di leggerlo e/o firmarlo autonomamente, un testimone imparziale, indipendente dallo studio, deve essere presente al momento della firma del modulo di consenso e deve rilasciare la seguente dichiarazione:

Io sottoscritto dichiaro che al paziente è stato correttamente spiegato il significato del presente modulo di revoca e che il paziente ha dichiarato di voler liberamente e volontariamente revocare il consenso al trattamento dei suoi dati personali (*).

Nome e cognome per esteso del testimone imparziale (in stampatello): _____

Data: _____ Firma del testimone imparziale: _____

DICHIARAZIONE DELLO SPERIMENTATORE INFORMANTE

Io sottoscritto/a dott. _____

(nome e cognome dello Sperimentatore informante in stampatello)

dichiaro di aver fornito l'informazione sulla revoca del consenso al trattamento dei dati personali e di aver fornito copia del presente modulo.

Data: _____

Firma dello sperimentatore informante (colui che ha somministrato e raccolto il consenso informato, se diverso dallo sperimentatore responsabile): _____

(leggibile)

(*) La sezione relativa al testimone imparziale va compilata solo se il paziente non è in grado di fornire per iscritto il consenso informato.

REDATTO IN DUE COPIE, L'ORIGINALE DA CONSERVARSI A CURA DEL MEDICO DELLO STUDIO, E LA COPIA DA CONSEGNARE AL PAZIENTE, ALL'EVENTUALE RAPPRESENTANTE LEGALE /AMMINISTRATORE DI SOSTEGNO O ALL' EVENTUALE TESTIMONE IMPARZIALE.

Appendice 8: Lettera informativa per il Medico Curante

Alla cortese attenzione
Dr. _____

Egregio/gentile Collega,

con la presente, La informo che il/la Suo/Sua paziente _____

affetto/a da _____, ha accettato di partecipare ad uno studio clinico dal
titolo _____ approvato dal Comitato di Bioetica

_____ presieduto da _____.

Il recapito telefonico della Segreteria Tecnico-Scientifica è _____.

Si tratta di uno studio

per _____

La somministrazione di farmaci sperimentali avverrà con il consenso scritto del/della paziente.

Il/La paziente è in possesso di copia del Foglio Informativo e del Consenso Informato dal quale potrà evincere ulteriori informazioni sullo studio.

L'assunzione del farmaco avverrà al dosaggio di _____.

La durata del trattamento sarà di circa _____.

Durante il trattamento con il farmaco in studio il paziente non dovrebbe assumere i seguenti farmaci/alimenti:

- _____
- _____

Qualora il/la paziente dovesse assumere per motivi differenti altri farmaci oltre a quelli prescritti dal centro che effettua lo studio, voglia cortesemente informarci anche tramite lo/a stesso/a paziente, in modo da poter prendere le opportune misure. Lo stesso dicasi per eventuali variazioni nello stato di salute del/della paziente.

Sarà nostra premura informarla verbalmente o, se necessario, per iscritto, di eventuali problemi o variazioni di terapia che dovessero verificarsi nel corso dello studio.

Sono fiducioso di avere con Lei una fattiva collaborazione nell'interesse del paziente, che ci porterà a comunicare reciprocamente ogni aspetto rilevante sullo stato di salute del/della medesimo/a.

Nel restare a Sua disposizione per ogni ulteriore chiarimento, Le porgo distinti saluti

Dr.
U.O.
AO/ASL/IRCCS
Via
Telefono studio
Telefono cellulare

Appendice 9: Questionario per richiesta preventivo Assicurativo

QUESTIONARIO RC SPERIMENTAZIONE

Si prega di indicare:

- Nr. e titolo protocollo (comprensivo di codice EudraCT):
- Nr. dei pazienti:
- Durata:
- A chi deve essere intestata la polizza con indirizzo e codice fiscale: AIEOP- Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica- CF: 95003350105
- Lo studio è monocentrico o multicentrico?
- Se multicentrico indicare il numero dei centri coinvolti:
- Nazione/i in cui si svolge la sperimentazione:
- Sperimentazione di fase (I / II / III o IV):
- Sono coinvolti minorenni? SI
- Sono utilizzate terapie geniche, terapie cellulari e radio farmaci?
Se si specificare quale:
- Sono utilizzati prodotti a base di Plasma?
- Profit o non profit? No profit
- Dispositivo medico o farmaco?
Se dispositivo medico: classe?
- Vengono utilizzate preparazioni ormonali o anticorpi monoclonali?
Se si specificare quale:
Verranno arruolate donne incinte?
- La sperimentazione prevede tecniche invasive e/o pratiche chirurgiche?
Se si specificare quali:
Si richiede copertura per tali tecniche invasive e/o chirurgiche?
- Vengono testati impianti spinali?

Indicare con una x il caso relativo alla loro sperimentazione:

1 Nuove modalità di impiego o dosaggio di farmaci già registrati

- 1A farmaci vari esclusi i seguenti
- 1B antibiotici
- 1C antinfiammatori
- 1D cardiologia senza atti chirurgici ed invasivi
- 1E epatopatie
- 1F neurologia
- X oncologia

2 Nuove formulazioni farmaceutiche

- 2A farmaci vari esclusi i seguenti
- 2B antibiotici
- 2C antinfiammatori
- 2D cardiologia senza atti chirurgici ed invasivi
- 2E epatopatie
- 2F neurologia
- 2G oncologia

3 Medical Devices senza applicazioni chirurgiche o attività invasive

4 Vaccini

5 Sindrome da Immunodeficienza Acquisita

CODICE ATC DEL/I FARMACO/I IN SPERIMENTAZIONE:

Elencare

IL PROPONENTE- DATA E FIRMA

AIEOP- Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

Appendice 10: Central Diagnosis Review: Elenco Laboratori

Denominazione e sede	Responsabile	Referente	Patologia	Materiale	Tipologia di spedizione
U.O.C. Anatomia Patologica e Citodiagnostica, Università La Sapienza, Roma	F. Giangaspero	F. Giangaspero	Tumori del Sistema Nervoso Centrale	Sezioni allestite/blocchetto in paraffina	Temperatura ambiente
U.O.C. Anatomia Patologica, Ist. G. Gaslini, Genova	A.R. Sementa	A.R. Sementa	Tumori neuroblastici	Sezioni allestite/blocchetto in paraffina + RPMI	Temperatura ambiente/4-8°C
U.O.C. Anatomia Patologica, Ist. G. Gaslini Genova	A.R. Sementa	N.C.M. Salfi	Tumori apparato digerente, NET	Sezioni allestite/blocchetto in paraffina	Temperatura ambiente
U.O.C. Anatomia Patologica, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano	A. Parafioriti	A. Parafioriti	Tumori ossei	Sezioni allestite/blocchetto in paraffina	Temperatura ambiente
S.S. di Patologia dei tessuti molli e dell'osso e diagnostica generale e dell'età evolutiva, S.C. Anatomia Patologica 2, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano	G. Pruneri	P. Collini	Tumori renali	Sezioni allestite/blocchetto in paraffina	Temperatura ambiente
S.S. di Patologia dei tessuti molli e dell'osso e diagnostica generale e dell'età evolutiva, S.C. Anatomia Patologica 2, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano	G. Pruneri	P. Collini	Tumori ghiandole salivari, tiroide, carcinoma rinofaringe	Sezioni allestite/blocchetto in paraffina	Temperatura ambiente
U.O.C. Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	R. Alaggio	R. Alaggio	Sarcomi delle parti molli	Sezioni allestite/blocchetto in paraffina	Temperatura ambiente
Laboratorio di Oncoematologia pediatrica, AO-Università degli Studi di Padova	A. Biffi	G. Bisogno/A. Zin	Sarcomi delle parti molli	Materiale in mezzo di coltura (preferibilmente)/ congelato	4-8°C/ghiaccio secco
U.O.C. Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	R. Alaggio	R. Alaggio	Tumori epatici, t del pancreas, t adrenocorticali	Sezioni allestite/blocchetto in paraffina	Temperatura ambiente
U.O.C. Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	R. Alaggio	R. De Vito	Mielodisplasie	Preparato in formalina	Temperatura ambiente

U.O.C. Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	R. Alaggio	R. De Vito	Retinoblastomi	Sezioni allestite/blocchetto in paraffina	Temperatura ambiente
U.O.C. Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma	R. Alaggio	F. Diomedi Camassei	Tumori renali	Sezioni allestite/blocchetto in paraffina	Temperatura ambiente
Università di Catania	F. Magro	F. Magro	Tumori gonadici	Sezioni allestite/blocchetto in paraffina	Temperatura ambiente
U.O.C. Anatomia ed Istologia Patologica, ULSS6 Vicenza	E. D'Amore	E. D'Amore	Linfomi non Hodgkin, linfomi di Hodgkin	Sezioni allestite/blocchetto in paraffina	Temperatura ambiente
Laboratorio di Oncoematologia pediatrica, AO-Università degli Studi di Padova	A. Biffi	M. Pillon/L. Mussolin	Linfomi non Hodgkin (tranne linfoblastici)	Blocchetto in paraffina oppure biopsia in terreno di coltura a temperatura ambiente oppure congelata in ghiaccio secco; sangue periferico e midollare in Na-citrato, liquor, versamenti a temperatura ambiente	
			Linfomi non Hodgkin linfoblastici	Biopsia in terreno di coltura a temperatura ambiente oppure congelata in ghiaccio secco; sangue periferico e midollare in Na-citrato, liquor, versamenti a temperatura ambiente	
U.O. Emolinfopatia, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna	E. Sabattini	E. Sabattini	Linfomi di Hodgkin	Sezioni allestite/blocchetto in paraffina	Temperatura ambiente
Laboratorio di Oncoematologia pediatrica, AO-Università degli Studi di Padova	A. Biffi	B. Buldini	Leucemie acute*	Provette + strisci sangue periferico e sangue midollare	Temperatura ambiente
Laboratorio di Diagnostica Avanzata Oncoematologica "Francesco Lo Coco". Sezione Biologia Molecolare. Fondazione Policlinico Tor Vergata	M.T. Voso	M.T. Voso	Leucemia promielocitica	Sangue periferico e sangue midollare	Temperatura ambiente
Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia	M. Zecca	M. Zecca	JMML	Provette + strisci sangue periferico e sangue midollare	Temperatura ambiente

Laboratorio di Genetica AOU A. Meyer, Firenze	C. Favre	E. Sieni	Istiocitosi a cellule di Langherans	5-10 fettine di tessuto biotico incluso in paraffina dello spessore di 4 micron + sangue periferico	Temperatura ambiente
Laboratorio di Genetica AOU A. Meyer, Firenze	E. Sieni/ C. Favre	E. Sieni	Linfoistocitosi emofagocitica	7 ml di sangue periferico in EDTA	Temperatura ambiente