

Allegato 6.	TITOLO Linee guida per la proposta e gestione degli studi AIEOP	Rev. 2.0 del 31/01/2023
-------------	--	----------------------------

Tabella di Approvazione del documento				
Stato	Data	Funzione	Nominativo	Firma
Redatto	23.01.2023	CO AIEOP	G. Stabile	
Revisionato	17.02.2023	Consiglieri CD	R. Luksch R. Colombatti M. Canesi	
Verificato	03/03/2023		C. De Benedittis C. Marchesi	
Approvato		Presidente CD	A.Prete	

Tabella dello Stato delle revisioni			
Revisioni effettuate			
Rev.:	Data	Paragrafo	Oggetto della revisione
1	03.03.2023	Tutti i paragrafi modificati	Aggiornamenti in seguito al cambio di normativa

SOMMARIO

SCOPO	3
LEGENDA E DEFINIZIONI	3
1 Studi AIEOP	3
1.1 Definizione	3
1.2 Modalità di richiesta sponsorship	4
1.3 Coinvolgimento Centri AIEOP	4
1.4 Richiesta preventivi	4
2 Studi Interventistici	5
2.1 Informazioni utili per la predisposizione della documentazione	7
2.2 Tempi di approvazione di una CTA	8
2.3 Negoziazione contratti e conclusione dell'iter approvativo	9
2.4 Emendamenti	9
3 Studi osservazionali con o senza farmaco	10
3.1 Emendamenti	12
4 Altre notifiche a carico del CTO	12
5 Studi internazionali	13
6 Contrattualistica e oneri finanziari	14

SCOPO

L'obiettivo di allineamento agli standard internazionali della ricerca in campo pediatrico e di stringente aderenza alla Normativa nonché alle GCP, ha maturato la necessità di rivedere le "Procedure di gestione dei protocolli e degli studi clinici in AIEOP" (aggiornamento versione 1.0 del 30.03.2015) e di aggiornare le "Linee guida per la proposta e gestione di uno studio AIEOP" (versione 2.0 del 02.03.2022).

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

LEGENDA E DEFINIZIONI

CD Consiglio Direttivo

CTO Clinical Trial Office

GdL Gruppo di Lavoro AIEOP

SIV Site Initiation Visit

COV Close Out Visit

CC Centro Coordinatore

PI Principal Investigator Coordinatore dello Studio

CTIS Clinical Trial Information System

CTA Clinical Trial Application

MSC Member states concerned

MS Member State

RMS Reporting Member State

SmPC Summary of product characteristics

IMPD-Q Investigational Medical Product Dossier-Quality

SIMPD-Q Simplified Investigational Medical Product Dossier-Quality

CCNCE Centro Coordinamento Nazionale Comitati Etici

RFI Request for Information

RSO Registro Studi Osservazionali

1 Studi AIEOP

1.1 Definizione

Sono considerati Studi AIEOP tutti gli Studi proposti da un GdL AIEOP, che rispondano ai criteri di buona pratica clinica e che siano stati approvati dal Consiglio Direttivo (CD) AIEOP.

1.2 Modalità di richiesta sponsorship

- Qualunque socio può avanzare una proposta di studio al GdL di riferimento.
- Dopo l'approvazione della proposta da parte del GdL, il responsabile del GdL comunica contestualmente l'approvazione sia al socio che ha proposto lo studio che al Clinical Trial Office (CTO).
- Il CTO fornisce al socio proponente i riferimenti al modulo google ('AIEOP - Richiesta sponsorizzazione Studio Clinico')⁽¹⁾ predisposto per la raccolta delle informazioni e della documentazione necessaria al fine di valutare la completezza e gli aspetti normativi dello studio.
- Il socio proponente compila il modulo google e produce la documentazione richiesta che sarà valutata dal CTO
- Dopo la valutazione del CTO la proposta di studio viene sottoposta a valutazione del CD per decidere l'attribuzione della sponsorship AIEOP. Nel caso in cui venga richiesta solo l'autorizzazione alla diffusione all'interno dei centri AIEOP, il CD valuterà e si esprimerà in merito.
- Il CD comunicherà al socio proponente l'esito della valutazione dello studio tramite invio di comunicazione formale (via email) da parte della Segreteria AIEOP

1.3 Coinvolgimento Centri AIEOP

- Dopo aver ottenuto la Sponsorship AIEOP, il CTO, sulla base della Lista dei centri partecipanti approvata dal CD, raccoglierà le adesioni, mediante l'invio di apposito modulo google ('AIEOP - Modulo di adesione allo Studio Clinico')⁽²⁾ predisposto per la raccolta delle informazioni e della documentazione dei centri che desiderano aderire allo studio;
- Il Centro che intende partecipare allo studio proposto, compilerà il 'Modulo di adesione allo Studio Clinico' e predisporrà i documenti richiesti nei tempi indicati dal CTO in accordo con il Coordinatore dello Studio (PI) e il Centro Coordinatore (CC) indicati dal socio proponente;
- il CTO invia al PI e al CC la lista dei centri che avranno confermato l'adesione allo studio

1.4 Richiesta preventivi

In base alla tipologia di studio, se pertinente, e al budget definito dal PI nella fase di richiesta di sponsorship, il CTO procede con le richieste di preventivi:

- sulla base dei dati forniti dai centri partecipanti, il CTO contatta per conto di AIEOP, la Compagnia assicurativa, al fine di ottenere un preventivo per l'assicurazione dello studio. Successivamente verrà stipulato il contratto tra AIEOP e la Compagnia, a copertura della sperimentazione;
- il CTO contatta CINECA, per conto di AIEOP, al fine di ottenere un preventivo per l'elaborazione delle eCRF dello studio.

¹ Consultare l'Appendice 1: Modulo Google 'AIEOP - Richiesta sponsorizzazione Studio Clinico'

² Consultare l'Appendice 2: Modulo Google 'AIEOP - Modulo di adesione allo Studio Clinico'

- il CTO richiede i preventivi ad almeno due CRO per la gestione dello studio, sulla base dei servizi (SIV, MV, CoV, farmacovigilanza, ecc.) preventivamente concordati con il PI

2 Studi Interventistici

Il CTO, il PI e il CC, ciascuno per le parti di propria competenza, devono produrre le informazioni e la documentazione necessaria per l'allestimento del fascicolo di domanda per la sottomissione dello studio nella piattaforma europea Clinical Trial Information System (CTIS) in conformità al Regolamento EU 536/2014.

In CTIS la prima sottomissione di uno studio, denominata initial clinical trial application (CTA), è suddivisa in 4 sezioni distinte nella quali è necessario sia compilare le form elettroniche che caricare i documenti richiesti. Le quattro sezioni sono: Form section, Member State Concerned (MSC) section, Part I section, Part II section. La sottomissione della CTA nella piattaforma CTIS è in carico al CTO AIEOP. Le informazioni e i documenti vengono di seguito elencati suddivisi per le 4 sezioni:

Form section

- Documento: 'Cover Letter' (Lettera di accompagnamento) che deve essere redatta in lingua inglese;
- Documento: 'Compliance with Regulation (EU) 2016/679' che deve essere redatta in lingua inglese;
- 'Deferral of clinical trial information': informazioni relative a Titolo dello studio, categoria e giustificazione della categoria

MSC section

Non è richiesto l'upload di documenti, ma è necessario specificare le seguenti informazioni:

- indicare tutti gli stati membri partecipanti
- indicare il numero stimato di soggetti che verranno arruolati in ciascuno stato membro
- fra gli stati membri selezionati, è necessario indicare lo stato membro relatore denominato Reporting Member State (RMS)

Part I section

Sottosezione specifica dello Studio:

- Identificativo, titolo completo dello studio come compare nel protocollo, titolo destinato a un pubblico di non addetti ai lavori in un linguaggio facilmente comprensibile, titolo abbreviato o acronimo ;
- Categoria dello studio:
 - definire se lo studio è di tipo 'Low intervention clinical-trial' (per la definizione degli studi classificati come 'Low intervention clinical-trial' fare riferimento all'articolo 2 (2)(3) del Regolamento EU 536/214 e al documento FAQs 'Introduction to the Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014 CTIS Training Programme – Module 01 Version 1.2 – October 2021');
 - Documento o testo esaustivo che fornire adeguata giustificazione tramite della definizione dello studio come 'Low intervention clinical-trial' ;
 - definire la fase dello studio;
- Definire condizioni mediche e area terapeutica;

- Fornire la descrizione dello scopo della sperimentazione clinica, come indicato nell'articolo 2 (1-2) del Regolamento EU 536/214) e l'obiettivo principale della sperimentazione;
- Fornire descrizione dei criteri di eleggibilità (criteri di inclusione ed esclusione);
- Indicare l'end point primario;
- Indicare la durata dello studio: data stimata di inizio arruolamento e data stimata di fine studio;
- Informazioni relative alla popolazione dello studio: range di età, sesso, descrizione dei soggetti che compongono la popolazione dello studio clinico, definire se nello studio è previsto l'arruolamento di soggetti vulnerabili e fornire descrizione;
- documento: protocollo;
- documento: sinossi del protocollo;
- documento: Agreement firmato con altro sponsor (in caso di studio internazionale con AIEOP come sponsor). Possono essere caricati più agreements se applicabile.

Sottosezione specifica relativa allo Sponsor:

- informazioni relative allo Sponsor: contatto dello sponsor, contatti del referente scientifico e relativa organizzazione, contatti del referente funzionale, contatto pubblico, definizione delle responsabilità.

Sottosezione specifica relativa al prodotto/i sperimentali:

- indicazione dettagliata di ciascuno prodotto sperimentale (da selezionare in apposita lista suddivisa in Prodotto Medicinale Autorizzato, Prodotto Medicinale Non Autorizzato, Sostanza Attiva e Codice ATC)
- per ciascun prodotto indicazione del ruolo (Test, Confronto, Ausiliare, Placebo);
- eventuale altre terapie (es. terapia genica, terapia con cellule geneticamente modificate, ecc);
- dettagli sul dosaggio e la via di somministrazione;
- Informazioni sulla eventuale modifica del medicinale;
- Documenti: Investigator brochure, Summary of product characteristics (SmPC), IMPD-Q, Simplified IMPD-Q (oppure giustificazione del mancato upload dei documenti relativi al IMPD), IMPD - Safety and Efficacy, Simplified IMPD - Safety and Efficacy, etichettatura degli IMPs (le etichette devono essere in lingua italiana)

Part II section (Dettagli specifici del paese richiedente)

Sottosezione specifica dei centri partecipanti:

- specificare ciascun centro o organizzazione partecipante;
- per ciascun centro o organizzazione specificare i riferimenti: nome, cognome, dipartimento, n. telefono ed email dello sperimentatore principale

Sottosezione dei documenti del centro:

in questa sottosezione è necessario caricare tutti i documenti obbligatori per l'allestimento del dossier dello sperimentatore, ovvero:

- A. Curriculum Vitae (CV) dello Sperimentatore Principale (e degli altri sperimentatori);
- B. Dichiarazione di Interessi;
- C. Idoneità del sito e delle strutture per la singola sperimentazione;
- D. Modalità di partecipazione dei pazienti e consenso informato;

E. Indennità per i partecipanti alla sperimentazione

E' necessario inoltre predisporre i seguenti documenti:

1. Prova di copertura assicurativa
2. Accordi finanziari o di altro tipo
3. Dichiarazione che i dati saranno trattati conformemente al diritto nazionale in materia di protezione dei dati (se applicabile)
4. Conformità alle norme applicabili in materia di raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici del soggetto (se applicabile)

Si fa presente che, in base alle specificità dello studio da sottomettere, potrebbero essere necessari ulteriori documenti o informazioni che il CTO richiederà al PI se necessario. Il riferimento completo delle informazioni e della documentazione richiesta da CTIS è reperibile nel sito pubblico dell'EMA nella sezione 'Clinical Trials Information System: training and support' (Clinical Trials Information System: training and support | European Medicines Agency (europa.eu) dove sono disponibili per il download i file excel strutturati 'Clinical Trial Information System (CTIS) structured data form'

2.1 Informazioni utili per la predisposizione della documentazione

Modulistica standard

È obbligatorio l'uso della modulistica standard per la presentazione in CTIS della domanda di sperimentazione clinica. Vanno utilizzati i moduli elaborati dal Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici (CCNCE), istituito in Italia dalla Legge 11 gennaio 2018 n. 3.

E' stata redatta apposita guida per la predisposizione dei documenti che andranno a far parte del dossier dello sperimentatore, di seguito il riferimento: Documenti parte II Regolamento (UE) n. 536/2014 Guida alla predisposizione dei documenti di cui all'art.7 paragrafo 1 del Regolamento (UE) n. 536/2014 approvata dal Centro di coordinamento versione del 10/11/2022 n°3.

Sia la guida che i moduli aggiornati sono reperibili all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici>

In questo link è possibile inoltre reperire le informazioni in merito alla modulistica che va redatta su template europeo e i relativi riferimenti (EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines).

Requisiti linguistici

I requisiti linguistici per la Part I e Part II sono specificati nelle FAQ pubblicate da AIFA nella pagina del CCNCE (stesso link riportato sopra: <https://www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici>).

Di seguito un estratto di quanto indicato nelle FAQ:

Per la Part I:

- Cover letter (lettera di accompagnamento): deve essere redatta in lingua inglese

- Sinossi del protocollo: va presentata sia in lingua inglese che in italiano, inoltre è necessario presentare una versione ulteriore scritta in un linguaggio di facile comprensione per le persone non addette ai lavori.
- Etichette: in lingua italiana

Per la Part II: si ritiene accettabile la presentazione dei documenti di parte II in lingua inglese, ad eccezione di quelli destinati ai pazienti. Inoltre viene indicato quanto segue:

- ‘Dichiarazione che i dati saranno trattati conformemente al diritto nazionale in materia di protezione dei dati’ (CTIS – Parte II campo “Compliance with national requirements on Data Protection”): attualmente l’Italia non ha adottato alcuna particolare prescrizione sui requisiti linguistici né stabilito alcun template per tale dichiarazione, si rimanda pertanto al template europeo pubblicato dalla in EudraLex, Vol 10, Chapter 1.
- ‘Conformità alle norme applicabili in materia di raccolta, conservazione e uso futuro dei campioni biologici del soggetto’: Si raccomanda l’utilizzo del template predisposto dalla Commissione Europea

Documenti pubblici

I dati e la documentazione caricata in CTIS sono accessibili anche nelle pagine pubbliche per libera consultazione da parte dei cittadini. Per evitare che vengano pubblicati dati sensibili, il CTIS consente di caricare due versioni dello stesso documento: uno specifico per la pubblicazione e la libera consultazione, uno per la parte riservata della piattaforma accessibile unicamente dagli utenti abilitati. Il CTO e il PI dovranno pertanto produrre la documentazione in due versioni.

2.2 Tempi di approvazione di una CTA

Il processo di completamento dell’iter di approvazione di uno studio è suddiviso in 3 momenti:

- Convalida della CTA: la convalida informa il promotore in merito alla completezza della domanda e ai formalismi. Il tempo per la convalida è stabilito in 10 giorni, si potrebbero aggiungere 15 giorni in caso di Request For Information (RFI) a cui il promotore è tenuto a rispondere tassativamente entro 10 giorni. Il PI, deve collaborare strettamente con il CTO al fine di rispondere adeguatamente alle RFIs nel rispetto dei tempi indicati pena il decadimento della CTA.
- Valutazione: Assessment Part I e Assessment Part II che possono essere contemporanee, oppure eseguite in tempi diversi. Il promotore può sottomettere una CTA inviando solo la Part I e avrà due anni di tempo dalla notifica della conclusione dell’assessment Part I per completare la sottomissione della Part II. Il tempo per ciascun assessment è stabilito in 45 giorni, si potrebbero aggiungere 31 giorni in caso di RFIs a cui il promotore deve rispondere entro 12 giorni. Il PI, deve collaborare strettamente con il CTO al fine di rispondere adeguatamente alle RFIs nel rispetto dei tempi indicati pena il decadimento della CTA.
- Decisione: 5 giorni

La decisione impatta su tutti gli stati membri (Member States - MS): la valutazione della Part I è in capo al RMS, se approvata la valutazione è valida per tutti gli MS; la valutazione della Part II è in capo a ciascun MS,

se approvata da un MS l'approvazione è valida per tutti i centri del MS, in caso contrario la sperimentazione risulterà non approvata per tutti i centri appartenenti al MS.

Per maggiori dettagli sulle tempistiche dei diversi step descritti, è possibile consultare il sito dell'EMA nella sezione 'Clinical Trials Information System: training and support' ([Clinical Trials Information System: training and support | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)) dove è disponibile il documento 'Clinical Trial Information System (CTIS) evaluation timelines'

2.3 Negoziazione contratti e conclusione dell'iter approvativo

Ciascun MS interessato notifica al Promotore se la sperimentazione è autorizzata, autorizzata a determinate condizioni o rifiutata.

In caso di sperimentazione autorizzata, il CTO comunica per iscritto al PI, al CC e ai centri sperimentali l'esito della valutazione.

- Il CTO negozia e formalizza con il CC il contratto per la conduzione della sperimentazione
- Il CTO negozia e formalizza con i vari centri sperimentali il contratto per la conduzione della sperimentazione
- E' possibile a questo punto avviare le Site Initiation Visit (SIV) per l'ufficiale apertura all'arruolamento dei pazienti. Le SIV sono demandate al CC salvo accordi diversi intercorsi fra CTO e CC in merito all'ingaggio della CRO.
- L'avvenuta esecuzione della SIV deve essere comunicata per iscritto al CTO, inviando il Delegation Log compilato

2.4 Emendamenti

Emendamenti sostanziali:

- Il PI deve comunicare tempestivamente al CTO la necessità di apportare un Emendamento allo studio, collaborando per la preparazione della documentazione relativa;
- Gli emendamenti sostanziali vanno sottomessi al CTIS tramite apposita procedura che verrà attivata dal CTO. Il CTIS accetta un singolo emendamento per volta, ma dà la possibilità di sottomettere una modifica sostanziale al singolo trial o a più trial contemporaneamente. E' necessario indicare lo scope della modifica, ovvero indicare se l'emendamento impatta solo sulla part I, solo sulla part II o entrambe. E' necessario indicare la descrizione della modifica con apposito documento, caricare i documenti modificati e predisporre la cover letter aggiornata.

Emendamenti non sostanziali:

- Il PI deve comunicare tempestivamente al CTO la necessità di apportare un Emendamento non sostanziale allo studio, collaborando per la preparazione della documentazione relativa;

- Gli emendamenti non sostanziali vanno sottomessi al CTIS tramite apposita procedura che verrà attivata dal CTO. Il CTIS accetta un singolo emendamento per volta. E' necessario indicare lo scope della modifica, ovvero indicare se l'emendamento impatta solo sulla part I, solo sulla part II o entrambe. E' necessario indicare la descrizione della modifica con apposito documento.

Tempistica

In CTIS la tempistica di valutazione degli emendamenti è definita e, come avviene per la valutazione della CTA, il PI deve collaborare strettamente con il CTO al fine di rispondere adeguatamente alle eventuali RFIs nel rispetto dei tempi indicati pena il decadimento della richiesta di emendamento.

3 Studi osservazionali con o senza farmaco

A partire dal 31 Gennaio 2023 le nuove richieste di studi osservazionali devono essere registrate nel Registro Studi Osservazionali (RSO) messo a disposizione da AIFA. Nel RSO è obbligatoria la registrazione e la gestione dei nuovi studi osservazionali il cui protocollo abbia per oggetto i farmaci nell'ambito della normale pratica clinica, ovvero gli studi osservazionali farmacologici.

Il CTO, il PI e il CC, ciascuno per le parti di propria competenza, devono produrre le informazioni e la documentazione necessaria per l'allestimento del fascicolo di domanda per la sottomissione dello studio nella piattaforma RSO.

La sottomissione dello studio nella piattaforma RSO è in carico al CTO AIEOP. Le informazioni e i documenti richiesti sono elencati di seguito:

Dati identificativi dello Studio:

- Direzionalità dello studio: prospettico, retrospettivo o trasversale (scelta multipla)
- Luogo di conduzione

Promotori e richiedenti: dati del promotore e del richiedente

Fonte di finanziamento

Contact point

Scheda descrittiva dello studio:

- informazioni generali: Titolo (in italiano e inglese), scopo e disegno
- obiettivo: indicazione di almeno un Obiettivo Primario
- protocollo: indicare una Finalità dello studio e allegare almeno un file di protocollo di studio
- area terapeutica (classificazione MeSH)
- condizione clinica: descrizione obbligatoria in lingua italiana e inglese e classificazione MedDRA
- popolazione: genere, popolazione speciale, fascia di età
- numerosità: numero di soggetti previsti, paesi EU coinvolti
- durata: durata dello studio, data presunta fine studio
- terapia farmacologica: tramite ATC o aggiunta di Specialità, Dichiarazione condizioni di utilizzo del farmaco. Se non viene indicata una terapia farmacologica è obbligatorio indicare la motivazione.

Centri partecipanti e Comitati Etici:

- selezionare i centri partecipanti dall'anagrafica

- indicare il centro coordinatore
- indicare il Comitato Etico competente
- indicare il Numero totale di medici/pediatri responsabili allegando anche un documento di dettaglio
- indicare i dati del Coordinatore Responsabile dello Studio

E' necessario produrre contestualmente la seguente ulteriore documentazione per la sottomissione al CE del CC per ottenere il Parere unico:

- o Lettera di trasmissione a firma del Promotore,
- o Sinossi,
- o Fogli informativi e moduli di Consenso/assenso
- o Lettera per il MMG/PLS,
- o CRF,
- o Lista dei centri,
- o Dichiarazione studio no profit,
- o Dichiarazione di studio osservazionale,

lo studio viene valutato dal CE del CC, che può formulare richieste di chiarimenti al Promotore AIEOP; il CTO, su delega del Presidente, in collaborazione con il PI, risponderà alle richieste secondo modalità e tempistiche previste dal CE;

quando viene espresso il Parere Unico favorevole del CE del CC, il CTO invia la documentazione completa, incluso il PU, ai CE dei centri satellite che possono approvare o meno il parere del CE del CC;

In caso di richieste di chiarimenti e/o integrazioni e/o modifiche ai documenti centro specifici da parte dei Comitati Etici, il CTO, in cooperazione con il Centro coinvolto, predisporrà la risposta e gli eventuali documenti modificati; la risposta ai CE deve essere inviata dal CTO, in qualità di Promotore;

Dopo l'ottenimento del parere favorevole del Comitato Etico, si attende la delibera amministrativa e si procede con la negoziazione del contratto (se previsto);

Il Centro che riceve il parere (sia esso favorevole, condizionato, sospensivo o negativo) dal Proprio CE e/o la Delibera amministrativa dalla propria Azienda Ospedaliera deve inviare al CTO i documenti ricevuti;

Al completamento dell'iter (parere favorevole, delibera amministrativa, contratto firmato se previsto), il CTO comunica per iscritto al Centro e al Centro Coordinatore la possibilità di effettuare la Site Initiation Visit (SIV) per l'ufficiale apertura all'arruolamento dei pazienti;

La SIV è demandata al CC, salvo accordi diversi intercorsi fra CTO e CC in merito all'ingaggio della CRO. L'avvenuta esecuzione della SIV deve essere comunicata per iscritto al CTO, inviando il Delegation Log compilato

Per quanto riguarda gli studi osservazionali non farmacologici, è valida la documentazione precedentemente illustrata, mentre l'iter di sottomissione degli studi non sarà soggetto alla registrazione nel RSO.

Le presenti Linee guida potranno essere aggiornate sulla base di future disposizioni di AIFA in merito alla gestione degli studi osservazionali.

3.1 Emendamenti

Emendamenti sostanziali:

- Il PI deve comunicare tempestivamente al CTO la necessità di apportare un Emendamento allo studio, collaborando per la preparazione della documentazione relativa;
- In caso di Emendamenti sostanziali, questi vengono inviati ai Comitati Etici, secondo la stessa procedura sopra descritta.

Emendamenti non sostanziali:

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

4 Altre notifiche a carico del CTO

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

- Chiusura dello studio: la conclusione dello studio, intesa come ultima visita dell'ultimo soggetto, deve essere notificata dal CTO in CTIS, in caso di studi interventistici, tramite apposita procedura; in caso di studi osservazionali il CTO notifica la chiusura agli Sperimentatori e ai CE
- A conclusione dello studio, il PI deve preparare un riassunto della relazione clinica dello studio, che il CTO invierà ai CE e all'AIFA in caso di studi osservazionali, oppure tramite apposita procedura in CTIS per gli studi interventistici. Il PI deve produrre la relazione entro 12 mesi dalla conclusione dello studio.

5 Studi internazionali

Per gli studi internazionali interventistici, sia con AIEOP come Promotore, sia con AIEOP come Richiedente per l'Italia, le procedure sono descritte nel paragrafo 2. Nel caso in cui AIEOP sia richiedente per l'Italia la procedura prevede che il CTO agisca solo in alcune sezioni del CTIS in base alle indicazioni e agli accordi intrapresi con lo sponsor internazionale

Studi internazionali con AIEOP come Richiedente per l'Italia

Le procedure da seguire per l'attivazione degli studi internazionali saranno le stesse descritte nei paragrafi precedenti, inoltre:

- il CTO, in collaborazione con il PI, prende contatti con il Coordinatore internazionale/Promotore dello studio, per definire i termini dell'Agreement, che regola i rapporti tra Promotore internazionale e Promotori nazionali;
- alla documentazione già specificata nei paragrafi precedenti in riferimento agli studi interventistici e agli studi osservazionali si aggiungono l'Agreement con il Promotore internazionale e le deleghe;

Studi internazionali con Sponsorship AIEOP

Le procedure da seguire per l'attivazione degli studi internazionali saranno le stesse descritte nei paragrafi precedenti, inoltre:

- il CTO, in collaborazione con il PI, prende contatti con tutti i Coordinatori nazionali, per definire i termini dell'Agreement, che regola i rapporti tra Promotore internazionale (AIEOP) e Promotori nazionali;
- alla documentazione necessaria già indicata in precedenza si aggiunge l'Agreement con i Coordinatori Nazionali
- una volta ottenuto il Parere Unico del CC e l'autorizzazione di AIFA per gli studi osservazionali, il CTO trasmette tutta la documentazione ai Coordinatori nazionali, affinché provvedano a sottomettere lo

studio a livello nazionale, secondo quanto previsto dalle singole procedure; in caso di studi interventistici la procedura viene attivata tramite CTIS

6 Contrattualistica e oneri finanziari

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

- Polizza assicurativa per gli studi AIEOP: il costo può essere sostenuto dal CC dello Studio, tramite finanziamenti delle Associazioni, Grants ottenuti dal PI, etc, oppure può essere coperto da AIEOP/FIEOP, previa valutazione del CD.
- Database su Piattaforma del CINECA nel sito AIEOP: gli studi AIEOP usufruiscono delle tariffe agevolate, mediante convenzione tra AIEOP e CINECA, che prevede le spese di start-up dello studio, mentre il successivo costo di mantenimento del database è a carico di AIEOP. I costi, vincolati dalla convenzione con il CINECA, variano a seconda che si tratti di uno studio osservazionale o interventistico, nazionale o internazionale. Il costo può essere sostenuto dal CC dello Studio, tramite finanziamenti delle Associazioni, Grants ottenuti dal PI, etc, oppure coperto da AIEOP/FIEOP, previa valutazione del CD.
- Centralizzazione dei campioni dei pazienti per revisione diagnosi: attualmente è stata sottoscritta una convenzione tra AIEOP/FIEOP e corriere privato , che copre esclusivamente le spedizioni dei campioni verso i laboratori e le Anatomie patologiche, individuate come centri di riferimento per le diverse patologie. Attualmente il costo è interamente sostenuto da FIEOP.
- monitoraggio
- produzione e spedizione ISF e TMF
- farmacovigilanza (se pertinente)