



PROCEDURE OPERATIVE STANDARD PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA

STANDARD OPERATING PROCEDURES (SOPs)

SERVIZIO RICERCA E SVILUPPO CLINICO
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta



ABBREVIAZIONI	3
GLOSSARIO	4
SOP 1 – Organizzazione e programmazione di uno studio	7
SOP 2 – Supporto Studi Clinici no profit promossi dalla Fondazione	8
SOP 3 – Trial Master File ed Investigator’s Study File	9
SOP 4 – Stesura, revisione e validazione del protocollo di studio	10
SOP 5– Farmaco Sperimentale (IMP) e suo Dossier (IMPD)	11
SOP 6 - Statistica dello studio, randomizzazione e apertura dei codici	13
SOP 6 – Modulo di consenso informato	15
SOP 7 – Polizza assicurativa	18
SOP 8 – Comitato Etico	19
SOP 9 – Laboratorio	21
SOP 10 – Compilazione della Scheda Raccolta Dati/Case Report Form (CRF)	22
SOP 11 – Monitoraggio	23
SOP 12 – Emendamenti al protocollo	24
SOP 13 – Gestione del farmaco sperimentale	25
SOP 14 – Farmacovigilanza	27
SOP 15 – Procedure di Nursing	29
SOP 16 – Audit ed ispezioni	30
SOP 17 – Conclusione anticipata, sospensione dello studio, chiusura ed archiviazione definitiva	31
APPENDICI	33
Appendice 1: Documentazione CE.	34
Appendice 2: Check-list per avvio Centri.	35
Appendice 3: Trial Master File	36
Appendice 4: Investigator Study File	36
Appendice 5: Struttura di un protocollo	41
Appendice 6: Informativa e Consenso Trattamento Dati Personali.	41
Appendice 7: Riconciliazione Farmaco	46
Appendice 8: Delegation Form.	47

ABBREVIAZIONI

AC	Autorità Competente
ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
CE	Comitato Etico
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organization
CTA	Clinical Trial Application
SRSC	Clinical Trial Quality Team
CV	Curriculum Vitae
D.Lgs	Decreto Legislativo
DM	Decreto Ministeriale
eCRF	electronic Case Report Form
FINCB	Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta"
GCP	Good Clinical Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
IB	Investigator's Brochure
ICH	International Conference on Harmonisation
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
IRCCS	Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico
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
SITRA	Servizio Infermieristico Tecnico Riabilitativo Aziendale
SIV	Study Initiation Visit
SRSC	Servizio Ricerca e Sviluppo Clinico
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 (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 interventistica: 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 diagnostico/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 diagnostico-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).

SOP 1 – Organizzazione e programmazione di uno studio

Prima della seduta del Comitato Etico (CE) è necessario

- acquisire il parere favorevole del Servizio Ricerca e Sviluppo Clinico (SRSC; SOP 2);
- identificare la necessità di attrezzature e spazio operativo;
- nel caso in cui la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta (FINCB) sia promotore definire l'eventuale partecipazione di una Clinical Research Organization (CRO) e ripartire i compiti e le responsabilità tra FINCB e CRO;
- valutare le necessità di interazione con i diversi servizi all'interno FINCB, Laboratorio Analisi, Day Hospital, Farmacia, e le eventuali consulenze da attivare con soggetti esterni alla FINCB.

Per studi farmacologici promossi da FINCB:

Interventistici:

è necessario registrare lo studio nell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC) di AIFA.

Il PI deve presentarsi, previo appuntamento con la Segreteria, presso il Servizio di Ricerca e Sviluppo Clinico (SRSC) con la seguente documentazione:

- protocollo di studio;
- sinossi (in italiano e in inglese);
- scheda informativa per il paziente e modulo di consenso informato;
- Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD);
- lista dei Centri Satellite.

Osservazionali:

la documentazione con cui presentarsi al SRSC per la registrazione nel Registro degli Studi Osservazionali (RSO) è la seguente:

- protocollo di studio;
- sinossi (in italiano e in inglese);
- scheda informativa per il paziente e modulo di consenso informato;

E' necessario altresì preparare il materiale da presentare al CE per la richiesta di parere. L'elenco dei documenti è riportato all'appendice I. *Per maggiore dettagli si veda la SOP 8 sul CE.*

Studio multicentrico promosso da FINCB:

il PI dovrà verificare che ciascun Centro Satellite abbia ottenuto:

- Parere favorevole CE
- Autorizzazione Autorità Competente (AC; se farmacologico l'Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA)
- Contratto sottoscritto tra FINCB e Centro Satellite

Per facilitare il lavoro di raccolta di tali documenti, si può disporre di un modulo, appendice 2, che consente di prendere nota della documentazione raccolta.

Ugualmente dovrà procedere al termine dello studio attraverso la chiusura dei Centri, dandone contestuale comunicazione al Servizio Ricerca e Sviluppo Clinico.

Si ricorda che nessuno studio clinico può essere attivato prima che venga ottenuto parere favorevole scritto del CE e dell'AC, ossia dall'AIFA.

SOP 2 – Supporto Studi Clinici no profit promossi dalla Fondazione

Il SRSC fornisce assistenza e supporto ai ricercatori nella conduzione delle sperimentazioni cliniche no-profit per raggiungere adeguati livelli di qualità secondo il DM 15 luglio 1997, DL 211/2003, DM 17 dicembre 2004 e DL 200/2007.

Il SRSC 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, nel monitoraggio delle attività;
- alla fine dello studio, per la verifica di tutto ciò che riguarda gli aspetti fondamentali relativi alla conduzione della sperimentazione.

Prima di essere trasmessa al CE per approvazione, ogni sperimentazione clinica no-profit promossa e coordinata da FINCB dovrà ottenere parere favorevole del SRSC presentando via posta elettronica (crc@istituto-besta.it), **un mese prima della seduta del CE**, il seguente materiale:

- Protocollo
- Sinossi
- Flow chart riportante i passaggi chiave/trattamenti dello studio

Qualora uno sperimentatore intendesse avvalersi del supporto del SRSC nella fase di disegno dello studio (calcolo della dimensione campionaria, descrizione del disegno, pianificazione delle analisi statistiche, etc), stesura del protocollo e/o preparazione della documentazione studio-specifica (scheda di budget, modulo di consenso informato etc...), potrà contattare la Segreteria Amministrativa del SRSC (Tel. 02/23942321) per fissare un incontro preliminare con i membri del SRSC.

SOP 3 – Trial Master File ed Investigator’s Study File

La documentazione relativa ad uno studio clinico va organizzata ed archiviata nel Trial Master File e nell’Investigator’s Study File.

Nel caso di studi promossi da FINCB:

sia il Trial Master File che l’Investigator’s Study File saranno aggiornati ed archiviati a cura del PI di FINCB; ogni Centro Satellite sarà invece responsabile della gestione ed archiviazione del proprio Investigator’s Study File.

Il Trial Master File va preparato prima dell’inizio dello studio e deve contenere la documentazione elencata nell’appendice 3.

Nel caso si studi promossi da Sponsor diversi da FINCB:

il Trial Master File sarà aggiornato ed archiviato a cura del Promotore dello studio, mentre l’Investigator’s Study File dovrà contenere la documentazione elencata nell’appendice 4 ed esser aggiornato a cura del PI.

Tutta la documentazione di cui sopra può essere richiesta in caso di Ispezione/Audit. Per maggiori dettagli sulle Ispezioni/Audit si veda la SOP 16.

SOP 4 – Stesura, revisione e validazione del protocollo di studio

Il protocollo di studio deve includere (a titolo indicativo) i capitoli previsti nell'appendice 5.
Il PI ed il rappresentante dello Sponsor devono approvare il protocollo firmandolo e datandolo.

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.

SOP 5– Farmaco Sperimentale (IMP) e suo Dossier (IMPD)

Si definiscono IMP il farmaco 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 pre-clinica e clinica dell'IMPD. In questo caso i riassunti delle informazioni relative alla pre-clinica 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 dell'IMP e la sicurezza in relazione al suo impiego nello studio proposto. Se dai dati di pre-clinica 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 pre-clinica ed alla clinica come parte integrante dell'IMPD.

Nel dossier dovranno essere riportati anche dati di tossicità per gli operatori che preparano o somministrano il farmaco ed eventuali comportamenti di cautela necessari.

Il Promotore deve inviare un IMPD completo qualora non abbia mai inviato in precedenza alcuna informazione riguardo quel prodotto chimico o biologico all'Autorità competente interessata 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). 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'IMPD, 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 giustificano la sicurezza del nuovo regime proposto.

SOP 6 - Statistica dello studio, randomizzazione e apertura dei codici

Se lo studio è **pilota** non è necessario calcolare la numerosità campionaria.

È bene indicare nel protocollo un numero realistico di pazienti sufficiente per descrivere tutte le casistiche previste dallo studio.

Qualora fossero 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.), la numerosità campionaria deve essere calcolata prendendo in considerazione i seguenti fattori (che possono essere ricavati dalla letteratura o da studi precedenti):

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

Qualora non esistessero queste informazioni potrebbe essere necessario effettuare uno studio pilota.

La differenza che si vuole verificare deve avere un senso clinico.

I fattori utilizzati per il calcolo della numerosità campionaria devono essere dettagliatamente riportati nel protocollo di studio.

È opportuno 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, altri studi clinici in corso, etc.)

Il reclutamento dei pazienti si articola in diversi momenti quali:

- Identificazione del paziente e ottenimento del consenso informato;
- Visita di screening mirata a verificare criteri di inclusione ed esclusione;
- Randomizzazione del paziente.

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.

STUDI RANDOMIZZATI

Per gli studi randomizzati una lista di randomizzazione adeguata al tipo di studio deve essere disponibile prima dell'inizio dello stesso e rispettata in quanto parte del protocollo.

Qualora lo studio fosse 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. I codici possono essere contenuti in buste singole; tutto il personale coinvolto nello studio deve essere a conoscenza dell'ubicazione delle buste e delle possibilità e modalità di contatto dello Sponsor per l'arco dell'intera giornata. Tali modalità devono altresì essere comunicate agli eventuali Centri

Satellite.

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

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.

E' possibile richiedere il supporto del SRSC per la definizione del disegno dello studio, potenza dello stesso e il relativo calcolo del numero di pazienti.

SOP 6 – Modulo di consenso informato

Il modulo di consenso informato 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 informato deve contenere le seguenti informazioni:

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

Richiedere in caso di ritiro se il soggetto acconsente a trattenere tutta la documentazione a lui relativa sino a quel momento raccolta.

- La dichiarazione di accessibilità della cartella clinica del soggetto solo al personale autorizzato.
- La dichiarazione di rispetto della normativa vigente in tema di privacy, attraverso l'anonimato dei dati personali nelle eventuali future pubblicazioni dei dati dello studio. E' consigliabile indicare che, con la sottoscrizione, il paziente autorizza l'utilizzo e il trattamento dei dati personali raccolti anche nell'ipotesi in cui egli/ella dovesse ritirarsi prima della conclusione dello studio.
- La possibilità di ottenere un indennizzo con l'indicazione degli estremi della copertura assicurativa con i relativi massimali e di libero accesso alle terapie necessarie nel caso in cui la partecipazione allo studio rechi danno al soggetto. 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 e' 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 chiedere l'autorizzazione ad informare il medico di famiglia al fine di ottenere un suo supporto ai 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;
- 3) il paziente ha ricevuto copia del modulo di consenso informato.

Il modulo di richiesta del consenso informato deve essere:

- compilato in ogni sua parte;
- **firmato e datato** dal paziente o dal suo rappresentante legale riconosciuto (tutore/curatore);
- firmato e datato, davanti al paziente, 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.**

Deve esser altresì predisposto il modulo di consenso al trattamento dei dati personali secondo quanto prescritto dal garante della privacy secondo il modello in allegato (appendice 6).

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).

I soggetti non pienamente capaci o incapaci non possono essere inclusi in sperimentazioni non terapeutiche (cioè in cui non è prevedibile un beneficio terapeutico per il soggetto o un beneficio a fini preventivi) neppure con il consenso del legale rappresentante.

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.

I soggetti inabilitati (art. 415 del Codice Civile) possono invece consentire validamente ma si deve richiedere anche uno specifico consenso al suo curatore trattandosi in questo caso (la partecipazione ad una sperimentazione clinica) una azione da ritenersi di "straordinaria amministrazione".

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

La sperimentazione sui **minori** di età 14-18 anni è vincolata non solo all'espressione del consenso informato di chi esercita la potestà genitoriale, genitoriale o, in assenza di entrambi, del tutore o del curatore ma anche dal consenso informato del minore. In questi casi è quindi necessario

redigere uno specifico foglio informativo per il legale rappresentante (artt. 316, 317, 317 bis, 343 del Codice Civile) ed un foglio informativo per i minori adeguato alle loro possibilità di comprensione.

Soggetti minorenni di età inferiore ai 14 anni

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

Soggetti incapaci di leggere o scrivere

In questi casi è necessario un **testimone imparziale, vale a dire** una persona indipendente dallo studio, che non debba essere influenzata in alcun modo dalle persone coinvolte nello studio. Nel caso in cui il soggetto o il suo rappresentante legalmente riconosciuto non siano in grado di leggere, il testimone imparziale deve essere presente alla procedura di informazione del soggetto, deve leggere tutte le altre informazioni scritte fornite al soggetto, deve leggere il modulo di consenso informato e deve essere presente al momento dell'ottenimento del consenso 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.

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

SOP 7 – Polizza assicurativa

Per tutti gli studi (interventistici e non) che non siano farmacologici la polizza assicurativa RC/T è quella in vigore per la FINCB.

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 FINCB** l'U.O.C. Affari Generali e Legali provvederà alla stipula della copertura assicurativa nel rispetto delle indicazioni previste dal sopracitato decreto.

A tal fine è necessario fare richiesta scritta al SRSC (anche mediante email all'indirizzo crc@istituto-besta.it) inviando copia della Sinossi, Modulo di Consenso Informato, Elenco dei Centri Partecipanti e numero dei pazienti dello studio, circa 4 settimane prima della sottomissione dello studio al CE.

Sono considerati nulli i pareri favorevoli dei CE e gli atti autorizzativi, compresi quelli derivanti dalla mancanza di obiezione da parte dell'autorità competente relativi a sperimentazioni cliniche la cui copertura assicurativa non è conforme ai requisiti minimi previsto dal Decreto del 14 luglio 2009.

SOP 8 – Comitato Etico

Il Comitato Etico è un organismo indipendente, costituito da membri interni ed esterni della Fondazione, 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 dalla Fondazione Besta, prima di inviare la richiesta di approvazione al Comitato Etico, è necessario acquisire il parere favorevole del Servizio Ricerca e Sviluppo Clinico che verificherà:

- Qualifiche ed esperienza dei PI, del personale coinvolto nello studio e della struttura che ospiterà lo studio stesso.
- Dati disponibili sul farmaco, sul dispositivo o sulle procedure diagnostico terapeutiche oggetto dello studio.
- Adeguatezza del protocollo, circa gli obiettivi dello studio e il potenziale raggiungimento di conclusioni fondate, con la minima esposizione possibile dei soggetti.
- Equilibrio del rapporto rischi eventuali/benefici possibili per i pazienti arruolati e per gli altri.
- Adeguatezza del contenuto e della modulistica per l'informazione e il consenso del paziente,
- Coperture assicurative riguardanti le responsabilità del PI e dello Sponsor.

Per quanto riguarda la documentazione da presentare al CE (appendice I), si faccia riferimento alla sezione specifica sul sito di Istituto all'indirizzo www.istituto-besta.it

Nel corso dello studio:

- Il CE deve essere aggiornato sullo stato di avanzamento dello studio ogni 6 mesi.
- Il CE deve approvare gli emendamenti sostanziali ed essere informato degli emendamenti non sostanziali.

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://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/>).

SOP 9 – Laboratorio

Scopo di questa procedura è definire i criteri di accettazione, identificazione e trattamento dei campioni biologici che pervengono al laboratorio nell'ambito degli studi di ricerca clinica.

Prima dell'inizio di uno studio sarà compito del PI contattare il responsabile del laboratorio analisi per concordare gli esami da eseguire e loro modalità e tempi, e la gestione successiva del materiale biologico

In questa sede potranno essere individuati:

- il personale che lavorerà allo studio
- la modalità di richiesta degli esami e gli orari di invio dei campioni
- Le istruzioni per la gestione dei campioni dal prelievo all'invio al laboratorio, nonché l'istruzione del personale addetto, (prima dell'arruolamento del primo paziente)
- I tempi e le modalità di refertazione dei risultati
- L'eventuale valorizzazione economica

Di norma, al PI e al suo staff compete la responsabilità di:

- identificare il paziente e lo studio a cui afferisce,
- compilare e trasmettere le richieste esami al laboratorio nelle modalità stabilite
- effettuare il prelievo salvo diversamente concordato
- controllare i risultati degli esami

Al personale del laboratorio compete:

- il check-in del prelievo,
- il controllo della congruenza tra provette e richieste
- controllo del corretto trattamento dei campioni
- esecuzione degli esami e refertazione del risultato nei tempi concordati

SOP 10 – Compilazione della 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.

Vanno sempre compilate in modo chiaro, preciso e completo, inserendo i dati corretti. I dati riportati nelle CRF, ottenuti da documenti originali o SD, quali cartelle cliniche o ambulatoriali, referti, diari infermieristici, ecc, devono concordare con questi.

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 occorre 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 FINCB sia Promotore il PI dovrà predisporre la CRF in accordo con il protocollo. La compilazione del CRF può essere delegata dal PI ad un data manager.

In caso di CRF elettronica (eCRF), è inoltre comunque necessario archiviare una copia cartacea della CRF nell'Investigator's Study File.

In caso di CRF elettronica, la tracciabilità della correzione è garantita automaticamente dal sistema elettronico ad accesso limitato e dall'identificazione dell'utente. Nel caso ci si accorga di un errore quando le CRF non sono più disponibili, è 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 11 – Monitoraggio

Lo Sponsor è tenuto a verificare la qualità della conduzione dello studio e dei dati raccolti.

Il monitoraggio è responsabilità del monitor dello studio e comprende (ma non si limita a) 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 il CRF con la cartella ambulatoriale, la cartella clinica, i referti, i diari infermieristici, etc. (Source Document, SD), e verificare la reciproca coerenza e completezza.

Lo sperimentatore dovrà mettere a disposizione la documentazione dello studio e le relative cartelle cliniche/ambulatoriali e ogni materiale necessario per la conduzione di un adeguato Monitoraggio dello studio.

Nel caso FINCB sia Promotore di studi no-profit è opportuno stabilire per ogni centro satellite una visita di apertura del centro, delle visite intermedie e una visita di chiusura del Centro. Le visite intermedie possono avvenire anche da remoto.

Alla fine della visita di monitoraggio viene stilato il report di monitoraggio da parte del monitor dello studio.

SOP 12 – Emendamenti al protocollo

Emendamenti sostanziali alla conduzione di uno studio clinico possono scaturire da modifiche al allo studio, e quindi al protocollo, oppure da nuove informazioni di carattere scientifico. Gli emendamenti allo studio vengono considerati sostanziali dal Promotore in ottemperanza alle previsioni di cui al D.M 21/12/2007, ovvero quando si ritiene 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. In caso di studio multicentrico, tale parere sarà accettato o rifiutato dagli altri comitati etici.

Il Promotore deve stabilire, caso per caso, se un emendamento è sostanziale o meno, basandosi sui criteri elencati nel paragrafo 4.2.3, semplificati nell'Appendice 4 del D.M. 21/12/2007.

Se l'emendamento comporta variazioni alle procedure a cui il paziente deve esser 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).

In caso di studi farmacologici è necessario procedere con la sottomissione della richiesta di emendamento attraverso l'OsSC prima della sottomissione al CE.

Per gli studi no profit farmacologici promossi da FINCB, è necessario rivolgersi al SRSC per la predisposizione della relativa documentazione e l'inserimento in OsSC.

Gli emendamenti non sostanziali non debbono essere comunicati all'AC, ma semplicemente notificati ai CE e devono essere registrati e resi disponibili su richiesta per le eventuali ispezioni presso il centro clinico, il Promotore e il CE.

SOP 13 – Gestione del farmaco sperimentale

Nel caso di studi clinici sponsorizzati da industrie farmaceutiche, il farmaco sperimentale viene fornito dall'industria e consegnato direttamente alla Farmacia di FINCB. Nel caso di studi promossi dal FINCB, il PI è tenuto a procurarsi il farmaco sperimentale acquistandolo tramite la casa farmaceutica produttrice o rivolgendosi direttamente alla Farmacia di Istituto. Il PI deve sempre preavvisare la Farmacia della consegna del farmaco.

E' possibile anche 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 è ammesso che per la sperimentazione clinica sia fornito direttamente dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ed è quindi necessario richiedere alla Farmacia la tracciatura del farmaco per i pazienti arruolati presso FINCB. I Centri Satellite faranno la stessa cosa, concordando con la propria Farmacia la gestione del farmaco necessario per il trattamento dei propri pazienti.

I farmaci sperimentali devono essere conservati secondo le istruzioni dello Sponsor ed in conformità con la normativa vigente. I farmaci devono essere conservati in spazi appositi, separati e ad accesso limitato (frigoriferi con temperature registrate o scaffali a temperatura ambiente che deve essere comunque registrata). **I farmaci sperimentali non possono essere conservati in reparto o in luoghi diversi da quelli appositi presso la Farmacia di Istituto, salvo deroghe concordate tra P.I. e Responsabile Servizio Farmacia da parte del Responsabile del Servizio Farmacia.**

La presa in carico (carico) del farmaco dalla Farmacia e la consegna (scarico) dello stesso in seguito a prescrizione del PI, o di un suo delegato presente nella Delegation Form, vengono effettuate negli orari di servizio della Farmacia.

Nel caso lo studio richieda un intervento specifico della Farmacia, è necessario prevederlo nel protocollo ed è fondamentale che il PI ne abbia discusso con la Farmacia prima dell'avvio dello studio clinico, e di questo contatto deve essere presente traccia tramite firma della persona contattata.

La contabilità del farmaco relativa al singolo paziente (quantità somministrata, consegnata e restituita) va sempre registrata anche nella cartella clinica/ambulatoriale del paziente e sulle CRF. (Appendice 7: Riconciliazione farmaco sperimentale) sotto diretta responsabilità del P.I.

In caso di studio multicentrico promosso da FINCB, il farmaco sperimentale residuo presso i Centri Satellite deve essere smaltito presso le Farmacie dei Centri stessi, secondo la normativa vigente;

Al termine dei trattamenti con farmaco, lo Sponsor organizzerà a sue spese, la restituzione del Farmaco non utilizzato ed intatto, la Farmacia restituirà allo Sponsor il farmaco avanzato rimasto presso il Centro (non utilizzato), compreso quello restituito dai pazienti per le formulazioni orali. Da parte della Farmacia del Centro, previo controllo delle Giacenze.

Il farmaco manomesso (vials parzialmente o totalmente utilizzata) verrà distrutto presso il centro secondo normativa vigente e di tale distruzione le varie U.O. del Centro si renderanno responsabili.

Questa SOP è correlata alla Procedura di Istituto (FINCB) IO72 "Istruzione operativa per la gestione dei farmaci destinati alla Sperimentazione Clinica" che può

essere scaricata dall'Intranet di Istituto o richiesta al Servizio di Ricerca e Sviluppo Clinico a cui è necessario fare riferimento per la corretta gestione del farmaco sperimentale.

SOP 14 – Farmacovigilanza

La normativa europea in materia di farmacovigilanza è stata modificata con l'adozione nel 2010, del Regolamento UE 1235/2010, la cui applicazione è operativa dal 2 luglio 2012, e della Direttiva 2010/84/UE, in vigore dal 21 luglio 2012.

Raccolta e notifica, da parte dei singoli Sperimentatori e da parte del Promotore, di eventi avversi / reazioni avverse occorse a pazienti arruolati in sperimentazioni cliniche con prodotti medicinali per uso umano, indipendentemente dallo stato di AIC.

Per la definizione di eventi avversi, gravi e non, si rimanda alle Norme di Buona Pratica Clinica dell'International Conference on Harmonisation (ICH-Guidelines).

Tutti gli **eventi avversi** che si manifestano in un paziente o in un soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica devono essere raccolti, descritti nei 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**.

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

Lo sperimentatore deve valutare:

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

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.

Documenti di riferimento:

- dossier per lo Sperimentatore (Investigator's Brochure), per un IMP che non ha ancora un AIC;
- RCP, per un IMP che ha ottenuto l'AIC nella Comunità Europea e che viene utilizzato in conformità ai termini e alle condizioni di tale autorizzazione.

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 con procedura d'urgenza dal Promotore all'autorità regolatoria per il tramite di Eudravigilance, nonché al CE che ha rilasciato il parere unico.

I promotori delle sperimentazioni cliniche interventistiche, o le organizzazioni a contratto da questi delegate, devono assicurare la trasmissione di tutte le "SUSAR" (in Italia, in altri Paesi UE, in Paesi terzi) alla banca dati europea EudraVigilance.

In riferimento agli obblighi di notifica ai Comitati Etici si comunica 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 15 – Procedure di Nursing

Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche la figura dell'infermiere è fondamentale, incrementa la qualità dell'assistenza al malato e il grado di efficacia ed efficienza delle prestazioni da attuare durante la sperimentazione.

L'infermiere che viene delegato dal PI a far parte del personale di un dato studio può svolgere per quello studio solo le attività per cui è stato delegato.

L'infermiere/a di riferimento del SRSC, in accordo con il SITRA, ha la responsabilità di selezionare l'appropriato personale infermieristico da assegnare ai singoli studi. Nella scelta degli infermieri per la sperimentazione sarà tenuta in considerazione l'esperienza pregressa del personale, sia per quanto riguarda le attività generali degli studi clinici, sia per quanto riguarda le attività da svolgere con i pazienti.

La responsabilità della formazione specifica del personale infermieristico sui singoli protocolli di studio spetta al PI; l'infermiere/a del SRSC può essere di supporto a tale formazione (training/formazione sullo studio e procedure previste) se richiesto dal PI.

Le attività di competenza degli infermieri verranno stabilite all'inizio di ogni studio.

La quantificazione dell'apporto del personale infermieristico avverrà a cura del PI che stabilirà le attività da svolgere ed il relativo tempo.

Il Servizio di Ricerca e Sviluppo Clinico fornisce supporto per le attività infermieristiche degli studi profit e no-profit.

Attività che il personale infermieristico può fornire, previa formazione, agli studi:

- Contatto con i pazienti e programmazione delle visite;
- Prelievi di sangue, ECG;
- Spedizioni di campioni al laboratorio centralizzato (ove previsto);
- Somministrazione scale;
- Compilazione CRF;
- Gestione del farmaco sperimentale ed eventuale placebo;
- Contatti con i monitor dello studio;
- Presenza alle visite di monitoraggio.

SOP 16 – Audit ed ispezioni

Gli audit possono essere condotti dal personale del SRSC di FINCB, su richiesta del PI interessato, in caso di sperimentazioni promosse da FINCB stesso, o dall'Auditor dell'eventuale Sponsor esterno. 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.

L'ispezione GCP dell'AIFA verifica:

1. che i diritti, la sicurezza ed il benessere dei pazienti siano stati tutelati;
2. la corretta conduzione della sperimentazione con particolare attenzione alla acquisizione (clinica e/o strumentale e di laboratorio) dei dati richiesti dal protocollo clinico e verifica della loro corretta registrazione e delle metodologie utilizzate per realizzarla;
3. le azioni messe in opera nella gestione del medicinale;
4. i procedimenti autorizzativi/regolatori/amministrativi/economici ed assicurativi previsti dalle norme in vigore in tema di sperimentazione clinica.

Le ispezioni GCP sono precedute da una riunione di apertura e si concludono con una riunione di chiusura.

Dopo la conclusione dell'ispezione ai soggetti interessati viene inviato un verbale ispettivo che riassume il risultato della verifica e che descrive le singole deviazioni riscontrate suddivise in “critiche”, “maggiori” e “minori”, secondo la classificazione in vigore presso l'Ispettorato GCP ed in linea con quanto concordato in ambito Europeo.

In caso di comunicazione di ispezione od audit il PI deve immediatamente informare il SSRSC. Al termine di ogni ispezione od audit, il PI ha l'obbligo di comunicarne l'esito al Direttore Generale al Direttore Scientifico e al Direttore Sanitario, nonché al responsabile del SRSC del FINCB, consegnando copia del verbale ispettivo.

SOP 17 – Conclusione anticipata, sospensione dello studio, chiusura ed archiviazione definitiva

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

Tra le motivazioni non prevedibili, cui questa SOP si riferisce, vi sono:

- per lo Sponsor:
 - 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;
- tutte le CRF dei pazienti che avessero già completato la terapia e di quelli ancora in trattamento al momento della conclusione anticipata/sospensione/chiusura dello studio vengano interamente compilati e consegnati allo Sponsor;
- 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.

Studi multicentrici farmacologici no-profit coordinati da FINCB:

il PI deve comunicare la chiusura dei singoli centri satellite al SRSC per l'aggiornamento dell'OsSC. Tale comunicazione deve altresì essere inviata al CE Coordinatore e dei Centri Satellite.

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 deve essere comunicata al CE e al SRSC.

Nel caso di studi no profit farmacologici promossi da FINCB, il SRSC 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 dello Sponsor verificare la contabilità globale del farmaco di tutti i Centri, spedire il farmaco in studio al sito incaricato della distruzione, archiviare i documenti di ricevimento e successiva distruzione del farmaco. Il responsabile della distruzione del farmaco deve essere definito prima dell'inizio dello studio e specificato nel contratto.
- **Gestione del materiale e della strumentazione in comodato d'uso:** è necessario spedire allo Sponsor il materiale non utilizzato o eliminarlo previo consenso dello Sponsor (ad es. provette) e restituire allo Sponsor la strumentazione fornita in comodato per la conduzione dello studio.
- **Buste per apertura della cecità:** è necessario verificare l'integrità e la raccolta delle buste contenenti i codici di randomizzazione, e raccogliere la documentazione relativa ad eventuali aperture dei codici, anche quella telefonica.
- **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 lo Sponsor sulla modalità di archiviazione definitiva della documentazione relativa. Tale attività può infatti essere a cura dello Sponsor, ma richiedere anche la partecipazione attiva del PI e del suo staff.

Trial Reports

A fine studio vengono prodotti i seguenti documenti:

report statistico: viene prodotto dallo statistico che ha collaborato alla stesura del protocollo, alla revisione della CRF e che ha controllato l'attuabilità, la validità dello studio e l'assenza di possibili fonti di bias;

report clinico: viene prodotto da un clinico che ha partecipato allo studio o da un Medical Writer esterno allo studio, utilizzando i risultati riportati nel report statistico.

Le Linee Guida ICH "Structure and Content of Clinical Study Reports" E3 30 Novembre 1995 danno indicazioni su come strutturare un report clinico.

APPENDICI

Appendice I: Documentazione CE.

	STUDI INTERVENTISTICI			STUDI OSSERVAZIONALI / EPIDEMIOLOGICI		USO COMPASSIONEVOLE
	FARMACI FASI I-III	FARMACI FASE IV	DISPOSITIVI MEDICI	Farmacologico	Non Farmacologico	
1. CTA FORM per CE e AC e Lista 1 A o 1 B	X	X		X		
2. Domanda di autorizzazione a Presidente CE e AC	X	X	X	X	X ⁵	X
3. Sinossi in italiano dello studio e in inglese	X	X	X	X	X ¹	
4. Elenco centri partecipanti	X ¹	X ¹	X ¹	X	X	
5. Protocollo di studio e relativi allegati	X	X	X	X	X	X
6. Rappresentazione schematica dello studio (Flow chart)	X	X	X	X		X
7. Investigator's Brochure	X					
8. Autorizzazione ministeriale all'immissione in commercio (AIC) o foglietto illustrativo		X		X		
9. Scheda tecnica dispositivo medico	X ⁴	X ⁴	X			X
10. Scheda raccolta dati (CRF)	X	X	X	X	X	
11. Copertina OsSC Codice EudraCT		X				
12. Certificato marchio CE			X ²			
13. Notifica ricerca al Ministero della Salute			X ³			
14. Parere Unico del CE del centro coordinatore	X ¹	X ¹	X	X		
15. Copia del parere espresso da altri centri partecipanti (se disponibile)	X	X	X	X	X	
16. Modulo di informazione per il paziente (in italiano)	X	X	X	X	X	X
17. Modulo per la raccolta del consenso informato	X	X	X	X	X	X
18. Lettera per il medico di medicina generale (se prevista)	X	X	X	X	X	X
19. Modulo di consenso trattamento dati personali						X
20. Polizza assicurativa	X	X	X			
21. Ricevuta del pagamento CE (solo per trial con sponsor profit)	X	X	X	X	X	
22. Proposta di convenzione economica	X	X	X	X	X	
23. Scheda di Budget	X	X	X	X	X	
24. Curriculum PI	X	X	X	X	X	
25. Dichiarazione sponsor gratuità farmaco dopo commercializzazione (se previsto)	X					X
26. Dichiarazione del Promotore per studi interventistici farmacologici no profit	X	X				
27. Dichiarazione pubblica di conflitto d'interesse per studi no profit	X	X		X	X	
28. Modulistica centro specifico	X	X	X	X	X	

1 - Solo multicentrici, 2 - Se dispositivo medico in commercio, 3 - In caso di assenza di marchio CE o nuova indicazione / destinazione d'uso, 4 - Solo se è previsto anche l'utilizzo di dispositivi medici

Appendice 2: Check-list per avvio Centri.

Protocollo n°		Titolo:			
P.I.:		Monitor:			
Centro n°: _____		Nome Centro: _____		Investigatore: _____	
Parere CE	Data	Autorizzazione	Data	Contratto	Data:
C.I.	Vers. Data	C. Tratt. Dati	Vers. Data	Let. MMG	Vers. Data
Se Besta Promotore					
			SI	NO	Data
					Firma P.I.
S.V	Data _____	Avvio Centro OsSC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Appendice 3: Trial Master File.

Sulla copertina del Trial Master File va riportato il numero di protocollo dello studio e i numeri telefonici dello Sponsor esterno (se applicabile) e/o del PI. Esso è composto da:

Indice;

Protocollo di studio:

- protocollo finale (datato e firmato dal PI del Centro Coordinatore e dal PI del FINCB, se Centro Satellite);
- emendamenti al protocollo;

Scheda informativa per il paziente e modulo di consenso informato, con le specifiche previste dalla legge sulla privacy (artt. 7 e 13 del D.Lgs. 196/03 del 30/06/2003):

- copia ultima versione approvata dal CE;
- copie versioni precedenti;

Scheda informativa per il trattamento dei dati sulla base del D.Lgs n°196 del 30 giugno 2003 (appendice 4);

Approvazione da parte dell'AC (delibera; anche degli altri Centri partecipanti);

Convenzione Economica o Contratto con tutti i centri partecipanti;

Comitati Etici:

- elenchi CE con indirizzi ed e-mail;
- richiesta del parere unico ed approvazione;
- copia delle approvazioni degli altri Centri;

Elenco Centri ed elenco sperimentatori (aggiornata);

Pagina delle firme ed iniziali delle persone coinvolte nello studio;

CV del PI, dei medici e dello staff coinvolto nello studio (aggiornato ogni 2 anni);

Delegation Form con nomi delle persone coinvolte nello studio e relative responsabilità, firme e date di inizio e termine della partecipazione allo studio, da tenere aggiornata nel corso dello studio;

Laboratorio:

- ranges di normalità, unità di misura;
- accreditamento, sia in caso di laboratorio appartenente a FINCB che di laboratorio convenzionato od esterno;
- CV del responsabile (aggiornato ogni 2 anni);
- lista e descrizione dei campioni biologici necessari per la conduzione dello studio;

Dichiarazione di conformità della strumentazione fornita in comodato;

Farmaco in studio:

- manufacturing orders;
- campione di etichette originali del farmaco se applicabile;
- istruzioni sull'uso, conservazione e distribuzione del farmaco;
- documenti di spedizione;
- documenti del ritorno del farmaco non utilizzato (appendice 5);
- certificati di analisi;
- contabilità del farmaco. Nel caso in cui FINCB sia promotore dello studio, la contabilità del farmaco va effettuata sia per FINCB sia per i Centri Satelliti;
- certificato di distruzione, se applicabile;
- Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD): è un documento che, secondo il DM 21/12/2007, deve contenere informazioni su: 1) dati farmaceutici di qualità (fabbricazione ed analisi di controllo) del farmaco in studio e di quelli di confronto, incluso

il placebo (app. 1 al DM); 2) dati non clinici di farmacologia, di ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion) e tossicologia (app. 2 al DM); 3) dati clinici ricavati da precedenti studi nell'uomo, di farmacocinetica e farmacodinamica ed efficacia e safety (app. 3 del DM); 4) valutazione del rapporto rischio/beneficio assoluto del farmaco in studio.

Il PI deve presentare al Servizio di Ricerca e Sviluppo Clinico e a CE/AC l'IMPD: 1) completo, se non è mai stata inviata in precedenza alcuna informazione sul prodotto farmaceutico all'AC; 2) semplificato, se le informazioni sono già state valutate in precedenza per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) in un qualsiasi Stato membro dell'Unione Europea (UE) oppure se sono già state valutate in precedenza da un'AC destinataria della domanda.

Se il farmaco in studio ha già un'AIC in un qualsiasi Stato membro dell'UE e viene utilizzato nella stessa forma farmaceutica e via di somministrazione per le stesse indicazioni descritte nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), il PI può presentare l'RCP in sostituzione dell'IMPD.

In ogni caso dovrà essere seguito il DM 21.12.2007.

Randomizzazione:

- lista di randomizzazione;
- chiave di interpretazione del trattamento di ogni paziente (studi in doppio cieco);

Lista dei pazienti presi in considerazione (Screening Log) /arruolati (Enrolment Log) (appendice 6). Se lo Sponsor è FINCB, devono essere raccolte sia le liste di FINCB che quelle di tutti i Centri Satelliti;

Lista di identificazione dei pazienti per associare i codici dei soggetti ai dati personali (**Patient Log**);

Report delle visite di Monitoraggio (visite pre-study, visite di inizio, visite periodiche, visite di chiusura);

Adverse Events (AE):

- report dei Serious Adverse Events (SAE). Nel caso in cui FINCB sia promotore dello studio, il report deve raccogliere sia i SAE verificatisi presso FINCB, sia quelli dei Centri Satelliti.
- notifiche ai CE, sperimentatori (CIOMS Report o modulo di trasmissione degli eventi avversi redatto dallo Sponsor);
- Annual Safety Report degli AE in tutto il mondo e copia della lettera di invio all'AIFA;

Accordi finanziari:

- In caso di Sponsor esterni, convenzione stipulata da FINCB con previsione dei costi e suddivisione degli introiti per le diverse UO coinvolte;
- Se lo Sponsor è FINCB, scheda previsione costi;

Copia della polizza di assicurazione e aggiornamenti annuali;

Certificati degli Audit;

Investigator's meeting, Study Initiation Visit (SIV) e altri meeting:

- agenda;
- attestati di partecipazione con firma dei partecipanti;
- diapositive dei relatori o abstract, se disponibili;
- verbale;

Corrispondenza (fax/email):

- corrispondenza esterna (con eventuale Sponsor diverso da FINCB);
- corrispondenza interna (con AC, CE, PI, farmacista, etc.). Le e-mails rilevanti per lo studio andrebbero stampate e conservate anche in formato cartaceo, mentre quelle meno importanti possono essere conservate solo in formato elettronico in una cartella *ad hoc* di cui è periodicamente disponibile un *back up*;

Case Report Form (CRF o Scheda Raccolta Dati):

- copia originale del CRF cartaceo, se prevista;
- documentazione relativa al CRF elettronico (eCRF), se prevista (dichiarazione di eCRF, nomi e firme di coloro con accesso e gerarchie, contratto per la realizzazione dell'eCRF, passwords di accesso, etc.);
- diario del paziente, se previsto;

Investigator's Brochure (IB) o manuale del prodotto per il PI, se interventistico (IB al momento dell'inizio dello studio, aggiornamenti e liste di distribuzione);

Eventuali report clinici (report ad interim e report finale con appendici, firmati in originale dal PI e dallo statistico);

Varie.

Appendice 4: Investigator Study File.

L'Investigator's Study File deve contenere:

Scheda informativa per il paziente e modulo di consenso informato del Centro;
Protocollo firmato dal PI (datato e firmato dal PI del Centro Coordinatore e dal PI del FINCB, se Centro Satellite e dallo statistico);

Accordo di confidenzialità;

Accordo scientifico/lettera d'incarico;

Convenzione Economica o Contratto;

Delibera AC;

Eventuali contratti di comodato;

Lettera di avvio e di conclusione dello studio al CE e al SRSC;

CV PI e staff, aggiornati ogni 2 anni;

Certificati di training (GCP, studio, apparecchiature, etc);

Dichiarazione Assenza Conflitti di Interessi;

Delegation Form;

Comunicazioni CE dei Centri Satellite:

- Approvazione studio;
- Copia della corrispondenza;
- Report di avanzamento dello studio;
- Presa d'atto della fine dello studio;

Laboratori analisi locali:

- CV;
- Contratti;
- Accredитamento;
- Valori di normalità;

Gestione del farmaco (conservazione del farmaco e contabilità dello stesso tramite l'uso di form di assegnazione, form di ritiro, etc.);

Gestione dei materiali dello studio;

Pazienti:

- Patient Log (resta solo al Centro); (appendice 6)
- Screening, Screening Failure, arruolamento, interruzione, conclusione; (Screening Log, Enrollment Log)
- Conservazione di reperti biologici;
- Moduli di consenso informato firmati;

Codici di randomizzazione (se previsti dallo Sponsor);

Direttive per aprire il codice in cieco di un paziente in busta sigillata (se previsto);

Certificati di audit con data (senza report);

AE, SAE, CIOMS e relativa corrispondenza;

Corrispondenza generale.

Solo nel Trial Master File deve essere presente il report di Monitoraggio e il report di audit, mentre nell'Investigator's Study File deve essere presente il report dell' Initiation Visit con l'elenco di quanto verificato nel corso della visita, dei documenti presenti, della conservazione del farmaco e dell'archivio. Si raccomanda in generale di non eliminare alcun documento anche se passato e sostituito da versioni più recenti. Tutte le versioni di ciascun documento vanno debitamente archiviate.

Appendice 5: Struttura di un protocollo.

INDICE

SINOSI DELLO STUDIO

ABBREVIAZIONI

I. INTRODUZIONE E RAZIONALE

1.1 Introduzione

1.2 Razionale

2. DISEGNO DELLO STUDIO

3. OBIETTIVI ED ENDPOINTS

3.1 Obiettivi dello studio

3.1.1 Obiettivo primario

3.1.2 Obiettivi secondari

3.1.3 Obiettivo complementare (sottoprogetto) se previsto

3.2 Endpoints dello studio

3.2.1 Endpoint primario di efficacia / sicurezza / tollerabilità / fattibilità

3.2.2 Endpoint secondari di efficacia / sicurezza / tollerabilità / fattibilità

3.3 Analisi per sottogruppi

3.4 Sottoprogetto, se previsto

4. POPOLAZIONE IN STUDIO

4.1 Criteri di inclusione

4.2 Criteri di esclusione

5. TRATTAMENTI

5.1 Trattamenti successivi , se previsti (es. “aggiuntivo”, “adiuvante”, “rescu”ect)

5.2 Altri trattamenti concomitanti ammessi

5.3 Uscita dal follow-up

5.4 Fornitura dei farmaci

6. TIMING E METODOLOGIA DELLO STUDIO

6.1 Timing dello studio

6.2 Valutazioni e Flow-chart dello studio

6.3 Presentazione analitica del timing e delle procedure da svolgere

6.3.1 Screening e randomizzazione

6.3.2 Visita I - valutazione basale

6.3.3 Visita 2

6.3.4 Visite 3, 4, 5 e 6 etc. – valutazioni post basali di controllo

6.3.5 Completamento dello studio o eventuale interruzione prematura

7. EVENTI AVVERSI E REAZIONI AVVERSE

7.1 Definizioni

7.2 Eventi avversi

7.3 Reazioni avverse ai farmaci

7.4 Evento avverso serio e reazioni avverse ai farmaci serie

7.5 Segnalazioni, documentazione ed ulteriori indagini

8. METODI STATISTICI

8.1 Gestione dei dati

8.2 Popolazioni analizzate

8.3 Stima della dimensione del campione

8.4 Assegnazione dei soggetti al gruppo di trattamento

8.5 Trattamento dei dati mancanti

8.6 Descrizione della popolazione

8.7 Analisi della variabile primaria di efficacia

8.8 Analisi delle variabili secondarie di efficacia

8.9 Analisi della tollerabilità, se previsto

8.10 Analisi ad interim, se previsto

8.11 Analisi di sottogruppi, se previsto

9. ORGANIZZAZIONE E RESPONSABILITA' DELLO STUDIO

9.1 Centro di coordinamento

9.2 Sperimentatori

9.3 Monitor

9.4 Conservazione di documenti originali

9.5 Pubblicazione dei risultati

9.6 Modifiche del protocollo

10. ASPETTI ETICI ED ASSICURATIVI

10.1 Approvazione da parte del comitato etico

10.2 Consenso informato allo studio

11. BIBLIOGRAFIA

ALLEGATI – Se previsti

Appendice 6: Informativa e Consenso Trattamento Dati Personali.

Informativa e manifestazione del consenso al trattamento dei dati personali ⁽¹⁾

Titolari del trattamento e relative finalità

Il Centro di sperimentazione (*indicare il nome del centro*) e l'Azienda farmaceutica (*indicare il nome del promotore*), che ha commissionato lo studio che Le è stato descritto, ciascuno per gli ambiti di propria competenza e in accordo alle responsabilità previste dalle norme della buona pratica clinica (d.l. 211/2003), tratteranno i Suoi dati personali, in particolare quelli sulla salute e, soltanto nella misura in cui sono indispensabili in relazione all'obiettivo dello studio, altri dati relativi alla Sua origine, ai Suoi stili di vita e alla Sua vita sessuale (*ecc.*) (*variabili da specificare a seconda delle caratteristiche dello studio*), esclusivamente in funzione della realizzazione dello studio e a fini di farmacovigilanza.

A tal fine i dati indicati saranno raccolti dal Centro di sperimentazione e trasmessi all'Azienda farmaceutica e alle persone o società esterne che agiscono per loro conto, tra le quali ... (*inserire gli estremi identificativi di almeno uno dei terzi cui i dati saranno trasmessi*) anche in Paesi non appartenenti all'Unione europea che non garantiscono un adeguato livello di protezione dei dati personali (*da inserire nel caso si preveda di trasferire i dati al di fuori dell'Ue specificando gli estremi identificativi dei destinatari*). ⁽²⁾

Il trattamento dei dati personali relativi a ... (*variabili da specificare a seconda delle caratteristiche dello studio*) è indispensabile allo svolgimento dello studio: il rifiuto di conferirli non Le consentirà di parteciparvi (*Indicare inoltre gli eventuali dati che possono invece essere forniti facoltativamente*).

Natura dei dati

Il medico che La seguirà nello studio La identificherà con un codice: i dati che La riguardano raccolti nel corso dello studio, ad eccezione del Suo nominativo, saranno trasmessi all'Azienda farmaceutica, registrati, elaborati e conservati unitamente a tale codice, alla Sua data di nascita, al sesso, al Suo peso e alla Sua statura (*tutte le variabili di cui sopra da precisare secondo le specifiche dello studio*). Soltanto il medico e i soggetti autorizzati potranno collegare questo codice al Suo nominativo.

Modalità del trattamento

I dati, trattati mediante strumenti anche elettronici, saranno diffusi solo in forma rigorosamente anonima, ad esempio attraverso pubblicazioni scientifiche, statistiche e convegni scientifici. La Sua partecipazione allo studio implica che, in conformità alla normativa sulle sperimentazioni cliniche dei medicinali, il personale dell'Azienda farmaceutica o delle società esterne che eseguono per conto della prima il monitoraggio e la verifica dello studio, il Comitato etico e le autorità sanitarie italiane e straniere potranno conoscere i dati che La riguardano, contenuti anche nella Sua documentazione clinica originale, con modalità tali da garantire la riservatezza della Sua identità.

Esercizio dei diritti

Potrà esercitare i diritti di cui all'art. 7 del Codice (es. accedere ai Suoi dati personali, integrarli, aggiornarli, rettificarli, opporsi al loro trattamento per motivi legittimi, ecc.) rivolgendosi

direttamente al centro di sperimentazione (*indicare il nome di una persona fisica o di un ufficio responsabile e un recapito*) o, per il suo tramite, all'azienda farmaceutica.

Potrà interrompere in ogni momento e senza fornire alcuna giustificazione la Sua partecipazione allo studio: in tal caso, i campioni biologici a Lei correlati verranno distrutti. Non saranno inoltre raccolti ulteriori dati che La riguardano, ferma restando l'utilizzazione di quelli eventualmente già raccolti per determinare, senza alterarli, i risultati della ricerca.

Consenso

Sottoscrivendo tale modulo acconsento al trattamento dei miei dati personali e al loro trasferimento al di fuori dell'Unione europea (*da inserire se effettuato specificando gli estremi identificativi dei destinatari*) per gli scopi della ricerca nei limiti e con le modalità indicate nell'informativa fornitami con il presente documento.

Nome e Cognome dell'interessato (*in stampatello*) _____

Firma dell'interessato _____

Data _____

[\(1\)](#) Da sottoporre agli interessati unitamente al modulo di consenso informato che descrive le caratteristiche scientifiche dello studio, anche mediante integrazione dello stesso.

[\(2\)](#) Quando non è possibile conoscere al momento della redazione dell'informativa l'elenco completo dei soggetti terzi a cui i dati saranno trasmessi anche in paesi extra-UE occorre specificare come e quando l'elenco completo verrà reso disponibile.

Appendice 7: Riconciliazione Farmaco.

Form per la contabilità del Farmaco Sperimentale

Codice Protocollo:	Titolo:		
Sperimentatore:	Promotore:	Centro n.:	
Nome Farmaco:	Dose:	Forma farmaceutica:	

Lotto	Data Scadenza	Unità ricevute	Data	Unità consegnate o Quantità somministrate al paziente	Data consegna o somministrazione	Numero Paziente	Unità residue o Quantità non somministrata	Unità restituite dal paziente (se applicabile)	Unità restituite allo Sponsor o distrutte		Note
									n.	data	

Appendice 8: Delegation Form.

DELEGATION FORM

Investigatore Principale (P.I.): _____

Protocollo n° : _____

Nome Centro: _____

Numero Centro: _____

Nome	Qualifica	Compiti nello studio (*)	Firma	Iniziali	Scrivere 0,1,2,3,4,5,6,7,8,9	Periodo di coinvolgimento nello studio
	Principal investigator					

(*) Compiti: (a) Screening pazienti; (b) Consenso Informato; (c) Effettuare visite studio; (d) Somministrare farmaco; (e) Compilare CRF; (f) Firmare CRF; (g) Raccogliere campioni biologici; (h) Altro, specificare;

Accettato da:

_____ Firma P.I.

_____ Data

Confermato (a fine dello studio):

_____ Firma P.I.

_____ Data