

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 1 (26)	



# **PROCEDURA OPERATIVA STANDARD PER LA PROGETTAZIONE E CONDUZIONE STUDI PROSPETTICI DEL GITMO**

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliaana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
-----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

 GITMO	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 2 (26)	

Documento redatto da:



Dott.ssa Eliana Degrandi

Trial Office GITMO

Documento controllato da:



Dr. Massimo Martino

Coordinatore Trial Office GITMO e Quality Assurance GITMO

Documento approvato da:



Prof. Fabio Ciceri

Presidente GITMO

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 3 (26)	

## SOMMARIO

<b>1. ABBREVIAZIONI UTILI E GLOSSARIO</b> .....	5
2. INTRODUZIONE.....	6
3. SCOPO .....	6
3.1 FINALITÀ .....	6
3.2 IDENTIFICAZIONE DEL PROGETTO .....	6
4. PROGETTAZIONE GENERALE .....	6
4.1 FASI INIZIALI DI UNO STUDIO GITMO .....	6
4.2 MEETING PRE-STUDIO .....	6
5. DELEGA.....	7
6. ATTIVITA' PRELIMINARI.....	7
6.1 ANALISI DEI COSTI .....	7
6.2 FINANZIAMENTI .....	7
6.3 CONTRATTI CON I FINANZIATORI .....	7
6.4 VENDOR .....	7
6.5 ASSICURAZIONE .....	7
6.6 CRO.....	8
6.7 STESURA PROTOCOLLO.....	8
6.8 STESURA E-CRFs .....	9
6.9 INVESTIGATOR'S BROCHURE (IB) .....	9
6.10 ATTIVITÀ PROPEDEUTICHE .....	10
6.11 DOCUMENTAZIONE NECESSARIA PER LA RICHIESTA DI PARERE .....	11
7. RICHIESTA DI PARERE UNICO .....	12
7.1 PARERE AUTORITÀ COMPETENTE .....	12
7.2 PARERE UNICO.....	12
7.3 CONTRATTO E DELIBERA AUTORIZZATIVA .....	13
7.4 APERTURA CC .....	13
8. CENTRI PARTECIPANTI.....	13
8.1 ADESIONI CENTRI.....	13
8.2 COSA RICHIEDE IL GITMO AI CENTRI CHE PARTECIPANO AGLI STUDI GITMO.....	13
8.5 CONVENZIONE E AUTORIZZAZIONE AZIENDALE.....	14
8.6 APERTURA CENTRI.....	14
9. SISTEMA INFORMATICO DELLO STUDIO .....	15
10. FARMACO.....	15
11. CONDUZIONE STUDIO.....	15
11.1 ARRUOLAMENTO PAZIENTI .....	15
11.2 ARRUOLAMENTO PRIMO PAZIENTE DEL CENTRO .....	16
11.3 FIRMA DELLE INFORMATIVE .....	16
11.3.1 FIRMA DELLE INFORMATIVE ALLO STUDIO .....	16
11.3.2 FIRMA DELLE INFORMATIVE SULLA TUTELA DELLA RISERVATEZZA E SULLA PROTEZIONE DEI DATI PERSONALI .....	17
11.4 EMENDAMENTI.....	17
11.5 CONTROLLI DI QUALITÀ.....	18

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 4 (26)	

11.6 ISPEZIONI AUTORITÀ COMPETENTI .....	18
11.7 FARMACOVIGILANZA .....	19
11.8 ESAMI DI LABORATORIO CENTRALIZZATI .....	19
11.9 COMPILAZIONE CRF .....	20
12. FLUSSO DI COMUNICAZIONI TRA IL PROMOTORE E I CENTRI .....	20
12.1 INCONTRI PERIODICI CON GLI SPERIMENTATORI .....	20
12.2 NEWSLETTER .....	21
12.3 REPORT DI SICUREZZA .....	21
13. OBBLIGHI VERSO IL COMITATO ETICO .....	21
14. CHIUSURA DELLO STUDIO .....	22
14.1 TRIAL REPORT.....	23
14.2 ARCHIVIAZIONE .....	23
15. PUBBLICAZIONE DEI RISULTATI.....	24
16. AGGIORNAMENTO E ARCHIVIAZIONE SOP .....	24
16.1 AGGIORNAMENTO SOP .....	24
16.2 ARCHIVIAZIONE DOCUMENTI.....	24
APPENDICE A.....	25
A.1 DOCUMENTAZIONE MINIMA DEL PROMOTORE .....	25
A.2 DOCUMENTAZIONE MINIMA DEL CENTRO PARTECIPANTE E CC .....	25

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 5 (26)	

## 1. ABBREVIAZIONI UTILI E GLOSSARIO

CC	Centro Coordinatore
CD	Consiglio Direttivo
CE	Comitato Etico
CEC	Comitato Etico Coordinatore
CI	Commissione Infermieristica
CNT	Centro Nazionale Trapianto
CRO	Organizzazione di Ricerca a Contratto (Clinical Research Organization)
DB	Database
DSUR	Development Safety Update Report
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
E-CRF	Electronic Case Report Form
GCP	Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice)
GdL	Gruppi di Lavoro
GITMO	Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, Cellule staminali emopoietiche e Terapia Cellulare
IBMDR	Registro Italiano Donatori Midollo Osseo (Italian Bone Marrow Donor Registry)
IMP	Medicinale sperimentale
IRB	Commissione di Revisione dell'Istituzione (Internal Review Board)
OsSC	Osservatorio delle Sperimentazioni Cliniche
PI	Principal Investigator
PIL	Principal Investigator Locale
PIN	Principal Investigator Nazionale
PM	Procedura Madre
SOP	Procedura Operativa Standard
PT	Programma Trapianto
RF	Responsabile di Farmacovigilanza
RN	Registro Nazionale GITMO
SAE	Evento Avverso Serio (Serious Adverse Event)
SG	Segreteria GITMO
SP	Segreteria di Presidenza
SUSAR	Sospetta reazione avversa seria e inattesa
TO	Trial Office GITMO
TMF	Trial Master File

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 6 (26)	

## 2. INTRODUZIONE

Il GITMO è una società scientifica il cui scopo associativo, come definito nell'articolo 3 dello statuto, “riguarda gli aspetti educazionali, la ricerca clinica e di base, la standardizzazione delle procedure e il controllo di qualità verso medici, ricercatori ed infermieri all'interno dei diversi Programma Trapianto (PT) in tutto il territorio nazionale.” Tale obiettivo viene perseguito attraverso la promozione di studi clinici.

## 3. SCOPO

### 3.1 Finalità

Questa Procedura Operativa Standard (SOP) descrive le attività del Trial Office (TO) in merito alla progettazione, coordinamento e finalizzazione di uno studio prospettico promosso dal GITMO.

### 3.2 Identificazione del progetto

Di seguito gli elementi identificativi degli studi clinici interventistici:

- Promotore
- Titolo
- Acronimo
- EudraCT N. (se studio interventistico)
- Clinical TrialGov N. o altri elementi identificativi
- Centro Coordinatore (CC)
- Principal Investigator Nazionale (PIN)

## 4. PROGETTAZIONE GENERALE

### 4.1 Fasi iniziali di uno studio GITMO

Per essere promosso dal GITMO uno studio deve seguire l'iter descritto nella SOP n. 01 *Procedure Operative Standard per la promozione di studi e Survey del GITMO*.

Una volta che lo studio è stato approvato dal GITMO, il Principal Investigator Nazionale (PIN) e il TO pianificheranno le attività per finalizzare il progetto.

A seconda delle caratteristiche di ogni studio potrebbero essere prodotte SOP studio-specifiche che andranno ad affiancare ed integrare la presente.

Ogni documento prodotto dovrà essere archiviato dal TO.

### 4.2 Meeting pre-studio

Gli studi GITMO, durante la fase di sviluppo e progettazione, sono presentati ad eventi GITMO (es. il Congresso Nazionale) o eventi studio-specifici (riunioni di start-up) per promuovere la partecipazione dei Programma Trapianto (PT) e cogliere istanze e proposte per la miglior finalizzazione del protocollo.

La documentazione prodotta va conservata nel TMF del Promotore.

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 7 (26)	

## 5. DELEGA

Come descritto nella SOP n. 1 *Procedure Operative Standard per la promozione di studi e Survey del GITMO*, tutta la progettazione di un protocollo clinico promosso dal GITMO si fonda sulla *DELEGA PER L'ESECUZIONE DEI PROGETTI DI RICERCA CLINICA* di seguito Delega.

Ogni volta che il GITMO promuove uno studio prospettico questa deve essere compilata e firmata dal Presidente GITMO e dal PIN del progetto.

La documentazione prodotta andrà conservata nel TMF del CC e del Promotore.

## 6. ATTIVITA' PRELIMINARI

### 6.1 Analisi dei Costi

Per avviare le analisi dei costi, è indispensabile identificare le attività richieste nell'ambito della sperimentazione e i servizi che potrebbero essere di interesse per la parte logistica.

GITMO formalizza un “*study costing model*”, che sia sufficientemente corredato di servizi e relativi costi, che possono variare da protocollo a protocollo. È possibile che alcuni dei servizi riportati nel *costing model* siano infatti poco adattabili ma rimangano trasversali alle tipologie di protocolli. Verificata la sussistenza di costi ed analisi, il prospetto preliminare dovrà essere approvato dal CD e/o Presidente.

### 6.2 Finanziamenti

La ricerca dei finanziamenti viene svolta dal proponente dello studio in collaborazione con il GITMO che sarà il referente con gli Sponsor.

### 6.3 Contratti con i finanziatori

GITMO si occupa di coordinare con i finanziatori gli aspetti necessari per l'avvio dello studio (contratto, fornitura di farmaco, documenti regolatori, ecc.), predisponendo la documentazione occorrente. Il contratto finale dovrà essere approvato dal Presidente.

La segreteria GITMO gestirà tutti gli aspetti relativi agli aspetti economici come fatture, ricevute, storni o quanto necessario e richiesto dalle convenzioni economiche su indicazione del TO.

### 6.4 Vendor

Per Vendor si intende un sistema di gestione di fornitori per gestire e procurare servizi collegati alle sperimentazioni cliniche e che sia basata sulla verifica di requisiti di qualità tecnica, economica, organizzativa, del rispetto delle norme che regolano gli studi clinici e di riservatezza.

### 6.5 Assicurazione

Per gli studi interventistici è necessario stipulare apposita assicurazione secondo normativa vigente, il TO se ne fa carico secondo la procedura n. 3 *SOP per la stipula di assicurazione per gli studi GITMO*.

La documentazione prodotta andrà conservata nel TMF del Promotore.

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 8 (26)	

## 6.6 CRO

Se il CD/Presidente per uno studio specifico indica che occorre coinvolge una CRO, questa viene scelta secondo la SOP n.4 *SOP per la collaborazione con un'organizzazione di ricerca a contratto (CRO) per gli studi GITMO*.

I compiti affidati alla CRO e quelli in carico al GITMO vengono di volta in volta stabiliti dal contratto stipulato tra le parti e faranno riferimento a SOP specifiche redatta per il singolo progetto.

La documentazione prodotta andrà conservata nel TMF del Promotore.

## 6.7 Stesura protocollo

Nelle Norme di Buona Pratica Clinica (GCP), un protocollo è definito come “un documento in cui vengono descritti gli obiettivi di uno studio, la sua organizzazione, il disegno, la metodologia, le considerazioni statistiche, il razionale dello studio.

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

Il protocollo dovrà pertanto contenere almeno le seguenti informazioni:

- Razionale
- Obiettivi (obiettivo primario e obiettivo secondario)
- Disegno dello studio (monocentrico o multicentrico, osservazionale o interventistico, se randomizzato, se in cieco, ecc.)
- Numero dei soggetti da arruolare
- Criteri di inclusione ed esclusione
- Piano di trattamento
- Eventuali possibili terapie concomitanti e/o trattamenti farmacologici non consentiti
- Procedure previste dal protocollo (esami diagnostici e di follow-up)
- Procedura di randomizzazione e di mantenimento del cieco, ove applicabile
- Durata dello studio (durata dell'arruolamento e durata totale)
- Definizione di chiusura dello studio (se diversa dall'ultima visita dell'ultimo soggetto arruolato)
- Calcolo della numerosità del campione/potenza
- Definizione degli endpoints e analisi statistica
- Gestione dei prodotti sperimentali (etichettatura, contabilità, tracciabilità del lotto, ecc.)
- Proprietà dei dati e politica di pubblicazione dei risultati
- Procedure previste per il monitoraggio dello studio
- Elenco dei centri partecipanti (questo può essere contenuto nel protocollo o essere fornito come documento separato).

Il protocollo dovrà inoltre essere identificato da:

- Titolo (con eventuale acronimo)
- Codice alfanumerico
- Numero di EudraCT
- Numero di versione e data.

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto ElIANA Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 9 (26)	

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

### 6.8 Stesura e-CRFs

La e-CRF è normalmente preparata dal TO in collaborazione con il PI dello studio e rivista da almeno uno dei componenti del team dello studio: in particolare, tra i revisori dovrebbe esserci almeno una delle persone che sarà poi incaricata della raccolta dei dati nel corso dello studio. GITMO TO si può anche appoggiare ad una CRO per lo sviluppo della e-CRF.

Scopo della e-CRF è:

- Raccogliere dati rilevanti in un formato specifico, in conformità ai requisiti normativi e in accordo con il protocollo
- Consentire un'efficiente e completa elaborazione, analisi e reportistica dei dati
- Avere un riscontro sulla fattibilità del protocollo

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

La e-CRF deve contenere soltanto i dati previsti dal protocollo che devono essere poi analizzati.

È inoltre consigliabile:

- Usare termini/abbreviazioni/acronimi conosciuti
- Specificare le unità di misura dei dati
- Chiarire come vanno raccolte le misurazioni (i.e.: Pressione arteriosa da seduto, in piedi), nel caso debba essere effettuato un calcolo, specificarne la formula da utilizzare
- Specificare il formato in cui inserire data e ora
- Se si richiede un giudizio fornire uno score con eventuali note/definizioni di chiarimento, evitando il più possibile i campi di testo libero.

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

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

Alle e-CRF devono essere allegate SOP o istruzioni specifiche per la compilazione e la correzione dei dati e la lista delle abbreviazioni.

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

### 6.9 Investigator's Brochure (IB)

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

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

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Elia Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
--------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 10 (26)	

Prima di iniziare la sperimentazione con un farmaco, tutti i PI devono conoscere il contenuto dell'IB. Una copia dell'IB deve essere sempre disponibile nello TMF per la consultazione.

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

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

### **6.10 Attività propedeutiche**

Il PIN, in collaborazione con lo Steering Committee, finalizza la sinossi in tutti i suoi aspetti scientifici e il TO finalizza il protocollo negli aspetti amministrativi. La versione definitiva dello studio dovrà essere approvata dal responsabile del TO e firmata dal presidente GITMO.

Gli altri documenti necessari alla richiesta di parere sono redatti dal TO o da terzi se indicato diversamente nella delega. Ogni documento prodotto per lo studio dovrà avere una data e una versione.

Attività successive alla finalizzazione del protocollo a cura del TO:

- Richiesta Numero EudraCT (se applicabile)
- Richiesta Numero TrialGOV (se applicabile)

Redazione dei seguenti documenti:

- Informative per lo studio secondo le caratteristiche del protocollo
- Informative per la tutela della riservatezza
- Lettera per il curante
- Agreement di partecipazione allo studio
- Dichiarazione di studio no profit
- Dichiarazione carattere no profit dello studio da parte del Presidente e del PIN
- Dichiarazione di conformità tra il formato cartaceo ed il formato elettronico (se applicabile)
- Lista Documentale 1A e 1B (se applicabile)
- Dichiarazione studio osservazionale (se applicabile)
- Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi del Presidente GITMO
- Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi del PIN
- Richiesta di esonero pagamenti ai CE per l'espressione di parere
- Stesura delle SOP studio - specifiche (se applicabile)
- Disegno delle CRF cartacee (se applicabile)
- Lettere di intenti per i centri partecipanti
- Elenco dei Centri partecipanti
- Log Studio specifici (Staff Delegation Log, Laboratory Log, Screening Log, Enrolment Log, Drug Accountability Log, e quanti applicabili di volta in volta) (se applicabile)
- SOP studio specifiche (se applicabile)
- Template CIOMS (se applicabile)
- Template Report Monitoraggio (se applicabile)

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 11 (26)	

- Modulo/Procedura per la segnalazione dei SAE (se non già inserito nelle CRF) (se applicabile)
- Bozza di convenzione studio specifica
- Altri documenti di volta in volta identificati secondo le procedure specifiche

Contestualmente il TO raccoglie i seguenti documenti:

- Schede tecniche farmaci (se non inserite nel protocollo)
- CV del PIN
- CV Presidente GITMO
- Eventuale altra documentazione necessaria per le caratteristiche dello studio.

La documentazione prodotta andrà conservata nel TMF del CC e del Promotore.

### 6.11 Documentazione necessaria per la richiesta di parere

	<b>Studio Interventistico</b>	<b>Studio Osservazionale</b>
Protocollo	X	X
Sinossi	X	X
Lettere di intenti	X	X
Elenco Centri partecipanti	X	X
Elenco documenti inviati per l'approvazione al CE	X	X
CRFs cartacee o elenco variabili da raccogliere	X	X
Foglio Informativo e Consenso/Assenso allo studio	X	X
Informativa e Consenso sulla tutela della riservatezza	X	X
Lettera per il Medico di Medicina Generale/Pediatra	X	X
Dichiarazione carattere no profit dello studio	X	X
Dichiarazione studio osservazionale		X
Dichiarazione di assenza conflitto di interessi del Presidente GITMO	X	X
Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi del PIN	X	X
Richiesta esoneri del pagamento del CE	X	X
Lista Documentale 1A e 1B (se applicabile)	X	
Numero Eudract	X	
Polizza Assicurativa	X	
CV Presidente GITMO e PIN	X	X
Schede tecniche dei farmaci o Investigator Brochure	X	Se applicabile
Etichette Farmaci sperimentali	X	
SOP studio-specifiche	X	
Richiesta ad AIFA di valutazione studio	X	

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 12 (26)	

Pagina EUDRACT	x	
App. 5 CTA Form	x	
Bozza di convenzioni con centri	x	x
Parere Autorità Competente ISS	Se applicabile	
Curriculum vitae PI	x	x
Parere Unico	x	x
Autorizzazione AIFA	x	

## 7. RICHIESTA DI PARERE UNICO

Completata la documentazione, il TO procede alla sottomissione della documentazione al Comitato Etico Coordinatore (CEC) per ottenere il Parere Unico allo studio.

Se lo studio è interventistico la richiesta viene inserita dal TO sull'OSSC e poi inviata al CEC di riferimento.

Se lo studio è osservazionale farmacologico il TO ne dà comunicazione ad AIFA secondo loro procedure.

Se lo studio è osservazionale non farmacologico la richiesta viene inviata direttamente al CEC.

Il TO fornisce al CEC documentazione e informazioni ulteriori se richiesti.

Il TO invia la documentazione dello studio al PIN e ai collaboratori indicati con la richiesta di fornire al CEC la documentazione centro specifica.

La documentazione prodotta andrà conservata nel TMF del CC e del Promotore

### 7.1 Parere Autorità Competente

AIFA, entro i termini stabiliti dalla normativa, può:

- Negare l'autorizzazione allo studio: termina l'iter dello studio. Il TO provvede all'archiviazione della documentazione e ad informare il PIN, il CD e tutte le figure coinvolte.
- Autorizzare lo studio: il parere diventa parte della documentazione minima dello studio e si procede con i passi successivi.
- Emettere un parere sospensivo con richiesta di integrazioni e/o informazioni. In tal caso il TO, in collaborazione con il PIN e nei tempi previsti dalla normativa, provvede a preparare la risposta per AIFA ed integrare l'OSSC.

### 7.2 Parere Unico

Il CEC può emettere:

- Parere Unico: il TO archivia la documentazione, informa le figure coinvolte e procede con i passaggi successivi.
- Parere negativo: si conclude l'istruttoria. Il TO provvede all'archiviazione della documentazione e ad informare via mail il PIN, il CD e tutte le figure coinvolte.
- Parere Sospensivo: il TO provvede a rispondere alle richieste del CE (documentazione aggiuntiva, chiarimenti, modifiche alle informative, ...).

Se il Parere Sospensivo diviene negativo termina l'iter dello studio e si procede come sopra indicato.

Se vengono sciolte le riserve ed espresso il Parere Unico si procede come sopra indicato.

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Elia Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
--------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 13 (26)	

La documentazione prodotta andrà conservata nel TMF del CC e del Promotore.

### **7.3 Contratto e Delibera Autorizzativa**

Se lo studio è interventistico, una volta ottenuto il Parere Unico, occorre finalizzare la convenzione tra il GITMO e l'ente ospedaliero e raccogliere l'autorizzazione aziendale.

Se lo studio è osservazionale la convenzione viene stipulata solo se richiesta dal Centro.

La documentazione prodotta andrà conservata nel TMF del CC e del Promotore.

### **7.4 Apertura CC**

Una volta finalizzato l'iter autorizzativo il TO in collaborazione con il PIN identifica una data di apertura studio.

## **8. CENTRI PARTECIPANTI**

### **8.1 Adesioni Centri**

Il TO redige l'agreement specifico per lo studio, come da template allegato, nel quale raccoglie anche le informazioni centro specifiche e lo invia ai PT insieme all'accordo di riservatezza (allegato alla presente).

L'accordo di Riservatezza andrà firmato dal Direttore del PT.

L'agreement dovrà essere firmato dal PI e dal Direttore del PT.

Nella scheda informativa devono essere indicate le seguenti informazioni:

- Centro: denominazione, CIC
- Direttore PT: nome, cognome, contatto e-mail e telefono
- PI locale: nome, cognome, contatto e-mail e telefono
- Co-Investigators: nome, cognome, contatto e-mail e telefono
- Data-manager: nome, cognome, contatto e-mail e telefono
- Farmacia Ospedaliera Direttore PT: nome, cognome, contatto e-mail e telefono (se applicabile).

Il TO si incarica di divulgare lo studio tra i Soci GITMO, inviare le schede di adesione, raccogliere le risposte e creare un data-base studio specifico.

La documentazione prodotta andrà conservata nel TMF del CC e del Promotore.

### **8.2 Cosa richiede il GITMO ai Centri che partecipano agli studi GITMO**

L'impegno chiesto dal GITMO ad ogni PI è:

- Disponibilità di data manager locale formato
- Collaborazione fattiva con il TO e supporto per tutta l'istruttoria
- Rispetto della normativa applicabile nella conduzione dei trials clinici, delle GCP, delle SOP GITMO, della normativa sulla tutela della Riservatezza, dell'Agreement dello studio, l'impegno ad arruolare tutti i pazienti eleggibili e la compilazione puntuale delle CRFs
- Arruolamento di tutti i pazienti eleggibili

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Elia Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
--------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 14 (26)	

- Puntuale compilazione delle CRFs secondo le tempistiche indicate dal protocollo o dalle SOP specifiche
- Segnalazione degli eventi e delle reazioni avverse nel rispetto delle tempistiche indicate dalla normativa dal protocollo o dalle SOP specifiche
- Permettere, agevolare e supportare le ispezioni ed i monitoraggi
- Conservare la documentazione dello studio nei modi e nei tempi previsti dalla normativa e dal protocollo.

### **8.5 Convenzione e Autorizzazione Aziendale**

Se lo studio è interventistico, una volta ottenuto il Parere Unico, occorre finalizzare la convenzione di collaborazione con il Centro partecipante e raccogliere l'autorizzazione aziendale.

Se lo studio è osservazionale la convenzione viene stipulata solo se richiesta dal CC.

I documenti sono archiviati nel TMF del promotore ed una copia nel TMF del PIN.

### **8.6 Apertura Centri**

Il centro può essere aperto all'arruolamento pazienti solo se l'istruttoria autorizzativa è terminata.

Il TO richiede i seguenti documenti locali al PIL:

- Informative/Assensi allo studio nella versione approvata per il PT
- Informative/Assensi per la riservatezza nella versione approvata per il PT
- Lettera per il medico di medicina generale
- SOP studio-specifiche
- Staff Delegation Log compilato e datato
- Curriculum Vita di tutti gli sperimentatori e collaboratori indicati nello Staff Delegation Log.
- Certificati di qualità del CT datati e validi
- Certificati di qualità dei Laboratori firmati e datati e validi
- Certificati di GCP (ICH\_GCP validi) e IATA (se disponibili) di tutti gli sperimentatori e collaboratori indicati nello Staff Delegation Log
- Curriculum Vita del Direttore dei Laboratori
- Modulo contabilità farmaco (se applicabile)
- Pagina dell'agreement del protocollo firmata dal PI.

L'apertura ufficiale del PT può avvenire tramite:

- E-mail
- Web call
- In presenza con visita di start-up.

Se lo studio è interventistico il centro viene avviato anche sull'OSSC.

La documentazione prodotta andrà conservata nel TMF del Centro, del CC e del Promotore.

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Elia Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
--------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 15 (26)	

## 9. SISTEMA INFORMATICO DELLO STUDIO

Il TO può avvalersi di un sistema informatizzato di CRFs elettroniche che permetta l'arruolamento dei pazienti, la raccolta dei dati ed altre funzioni statistiche.

La gestione del sistema informatico viene affidata ad enti diversi a seconda dello studio e delle indicazioni del CD. Per la validazione si veda apposita *SOP n. 5 Procedura Operativa Standard per la validazione di data-base elettronici per gli studi GITMO*.

A tutti gli sperimentatori dei Centri aperti verranno inviati username e password per accedere al software dello studio, arruolare pazienti, registrare i dati richiesti dal protocollo e segnalare gli eventi avversi.

Dettagli sul sistema informatico verranno di volta in volta inseriti nelle SOP studio-specifiche.

## 10. FARMACO

Se lo studio prevede la fornitura di farmaco ai Centri partecipanti, le modalità di gestione, etichettatura, conservazione, distribuzione, smaltimento saranno definite di volta in volta con SOP studio-specifiche.

È responsabilità del PI locale:

- Aggiornare tempestivamente la contabilità del farmaco attraverso l'apposito LOG in conformità alle regole esistenti in materia di ICH-GCP e locali
- Programmare le scorte per avere sempre disponibilità durante la fase di arruolamento pazienti
- La somministrazione del farmaco ai pazienti arruolati
- Il monitoraggio delle attività relate al farmaco presso il proprio Centro
- Che il farmaco fornito sia utilizzato esclusivamente per il trattamento dei pazienti arruolati nello studio in accordo al protocollo e alle SOP dello studio.
- Controllare la data di scadenza del farmaco e assicurarsi che sia restituito al deposito prima della scadenza stessa.

La documentazione prodotta andrà conservata nel TMF del Centro e del Promotore.

Per maggiori dettagli si rimanda alla SOP n. 10 *Gestione del Farmaco sperimentale*.

## 11. CONDUZIONE STUDIO

### 11.1 Arruolamento Pazienti

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

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

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

Il paziente si considera arruolato dal momento della firma del consenso informato. Ogni potenziale candidato deve essere sottoposto alla procedura di reclutamento.

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 16 (26)	

Prima di procedere con l'arruolamento, il PI deve compilare l'apposito LOG di screening pazienti conservato nel TMF dello studio che comprende l'elenco di tutti i potenziali pazienti arruolabili e poi occorre riportare se il paziente è stato inserito nello studio o se ne è stato escluso e le motivazioni dell'esclusione.

I pazienti arruolati vanno registrati anche nell'apposito LOG dei pazienti arruolati nello studio conservato nel TMF dello studio.

Al momento dell'arruolamento, a ciascun paziente verrà assegnato un codice/numero identificativo, compilando la "Lista dei codici di identificazione dei soggetti". Il codice assegnato ad un paziente che esce dallo studio anche immediatamente dopo la firma del consenso non può essere riutilizzato per un altro paziente.

La "Lista dei codici di identificazione dei soggetti" prevede che vengano inseriti, accanto al codice del soggetto, i seguenti dati: nome, cognome, data di nascita, data di firma del consenso informato.

## ***11.2 Arruolamento Primo Paziente del Centro***

Al momento dell'arruolamento del primo paziente ogni PI (o chi da lui delegato nello Staff Delegation Log) deve inviarne comunicazione al proprio CE e contestualmente al TO che ne riporta l'informazione sull'OSSC (se applicabile). Nella comunicazione devono essere riportate le seguenti informazioni: identificazione del protocollo (titolo, acronimo, Eudract se applicabile), identificazione del PI, data della firma del consenso del paziente.

Il paziente deve essere registrato nel Log dei pazienti arruolati conservato nel TMF.

Il PIL deve registrare nella cartella clinica del paziente l'avvenuto arruolamento nello studio indicando:

- Acronimo studio
- EudraCT (se applicabile)
- Codice assegnato al paziente
- Data di registrazione
- Segnalare che il paziente ha avuto il tempo necessario per valutare il consenso Informato
- Valutazione di tutti i criteri di eleggibilità
- Indicazione della consegna al paziente di copia delle informative somministrate
- Data di firma del consenso
- Indicazione se al paziente è stata consegnata la Lettera per il Medico di Medicina Generale.

Ogni documentazione prodotta va conservata nel TMF del centro, del CC e del Promotore.

## ***11.3 Firma delle informative***

### ***11.3.1 Firma delle informative allo studio***

La richiesta e il conseguimento del consenso informato allo studio scritto del paziente rappresentano un momento molto delicato dello studio: il consenso del paziente deve essere ottenuto prima che venga messa in atto qualsiasi procedura dello studio.

La firma del consenso informato deve essere preceduta da un colloquio con il paziente, durante il quale il PI (o persona da lui delegata attraverso il "Delegation Log") informa con completezza il soggetto in merito a tutti gli aspetti inerenti allo studio. Il linguaggio utilizzato durante il colloquio deve essere semplice, non tecnico, e di facile comprensione per il paziente, cercando di cogliere se il paziente ha effettivamente compreso la spiegazione offerta; allo stesso tempo, è altrettanto essenziale rispondere con chiarezza a qualsiasi domanda sia posta. Descrivendo lo studio occorre necessariamente evidenziare tutti i punti indicati come esposti nel Foglio Informativo.

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 17 (26)	

Al termine del colloquio, lo sperimentatore deve consegnare al soggetto una copia del foglio informativo, del modulo di consenso di ogni altra informazione scritta fornita ai soggetti, lasciandogli tutto il tempo necessario e la possibilità di informarsi in merito ai particolari dello studio prima di decidere se partecipare o meno ad esso; a tutte le domande relative allo studio deve essere data una risposta soddisfacente per il soggetto.

Se il soggetto accetta di partecipare allo studio, si procede con la firma del modulo di consenso che dovrà essere firmato e datato personalmente dal soggetto e dallo sperimentatore che ha seguito la procedura di consenso.

Qualora un soggetto non sia in grado di leggere, un testimone imparziale deve essere presente durante il colloquio relativo al consenso informato che firmerà e daterà personalmente il modulo di consenso dopo che:

- Il foglio informativo e modulo di consenso e qualsiasi altra informazione scritta siano letti e spiegati al soggetto
- Il soggetto abbia fornito il consenso verbale alla partecipazione allo studio.

### ***11.3.2 Firma delle informative sulla tutela della riservatezza e sulla protezione dei dati personali***

Sulla tutela della riservatezza e sulla protezione dei dati personali il TO produce un'apposita informativa sulla base della normativa vigente ed in particolare ai sensi del Regolamento Generale sulla protezione dei dati personali (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016.

Anche per questa informativa si seguirà l'iter descritto nella somministrazione del consenso allo studio.

### ***11.4 Emendamenti***

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

Lo sperimentatore principale può segnalare la necessità di un emendamento, anche se la decisione ultima di emendare un documento spetta al promotore dello studio. Gli emendamenti possono presentarsi sotto forma di documento separato (identificato da versione, data e codice/numero dell'emendamento) da aggiungersi al protocollo esistente: in questo caso è necessario inserire, dove appropriato, una nota leggibile e chiara che indichi l'esistenza dell'emendamento. Se invece le modifiche riguardano più punti, è consigliabile riscrivere l'intero documento, aggiornandone la versione e la data: in questo caso una copia della versione precedente va archiviata. È necessario conservare una copia in cui tutte le modifiche apportate al documento siano evidenziate, per una più rapida lettura delle variazioni. Se le modifiche apportate al protocollo sono da comunicare ai pazienti che partecipano allo studio, è necessario approntare una nuova versione del foglio informativo per il paziente e modulo di consenso informato che tenga conto dei cambiamenti per i soggetti da arruolare ed eventualmente un addendum per i pazienti già inclusi nella sperimentazione. Un emendamento può essere sostanziale o non sostanziale; il D.M. del 21/12/2007 definisce sostanziale un emendamento che abbia un impatto sulla sicurezza o l'integrità fisica o mentale dei soggetti e gli aspetti etici della sperimentazione, sul valore scientifico dello studio, sulla conduzione o la gestione dello studio, sulla qualità o la sicurezza di ogni IMP utilizzato nello studio. L'emendamento sostanziale deve essere sottoposto alla valutazione di tutti i CE dei centri partecipanti allo studio e può essere implementato soltanto dopo che ha ricevuto l'approvazione scritta; l'emendamento non sostanziale deve invece essere soltanto notificato al CE. Fa eccezione il caso di emendamento sostanziale urgente (necessario per la protezione dei soggetti in studio), che viene notificato al CE e implementato immediatamente in tutti i centri. Il PI deve firmare gli emendamenti solo dopo averli accuratamente revisionati. Deve inoltre assicurarsi che il personale coinvolto venga prontamente informato di qualsiasi modifica apportata.

Qualora lo studio necessiti di essere emendato il TO provvede a:

- Redigere i documenti necessari (nuova versione del protocollo, aggiornamento informative, ...)

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 18 (26)	

- Sottomissione ai CE secondo loro procedure
- Sottomissione sull'OsSC se applicabile
- Raccolta delle approvazioni e implementazione delle modifiche presso i Centri partecipanti
- Informare tutti gli sperimentatori delle motivazioni e dei dettagli dell'emendamento
- Archiviare tutte la documentazione inerente agli emendamenti.

Ogni documentazione prodotta va conservata nel TMF del centro, del CC e del Promotore.

### **11.5 Controlli di Qualità**

Il TO si occupa di verificare qualità, rispetto della tempistica di inserimento e completezza delle CRF compilate, in accordo con il PIN e una eventuale CRO. Eventuali problematiche saranno condivise dal TO con il PIN e verrà stabilita una strategia per affrontare la problematica in concerto con tutte le figure coinvolte.

Ogni documentazione prodotta va conservata nel TMF del centro, del CC e del Promotore.

### **11.6 Ispezioni Autorità Competenti**

Gli audit e le ispezioni possono verificarsi durante la conduzione di uno studio o al termine dello stesso.

Qualora siano previste o richieste ispezioni da parte delle Autorità Competenti, il TO fornirà la documentazione necessaria per l'ispezione e supporterà il Centro sottoposto ad ispezione ad una verifica preventiva della documentazione dello studio e delle CRFs e di quanto applicabile all'ispezione. Il PIN verrà coinvolto nella gestione dell'ispezione.

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

- PI
- Study Coordinator (se previsto)
- Study Nurse
- Personale di laboratorio
- Farmacista

e più in generale tutto il personale coinvolto nello studio.

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

È necessario che siano resi disponibili per le verifiche:

- TMF: deve essere completo con tutta la documentazione dello studio
- Tutte le CRF: devono essere il più complete possibile e contenere i risultati degli esami effettuati; ogni correzione deve essere chiaramente individuabile; le date di firma del consenso, delle visite dei pazienti e degli esami effettuati devono essere le stesse di quelle riportate sul modulo di consenso, sul registro dei soggetti arruolati, sui referti e in cartella clinica.
- Le cartelle dei pazienti: tutta la documentazione del paziente deve essere disponibile per eventuali controlli. In caso di documentazione mancante deve esserne data valida giustificazione.
- I documenti relativi alla gestione dei farmaci: è necessario verificare che presso la farmacia
  - siano conservate le copie della corrispondenza con il fornitore del farmaco.

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Elia Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
--------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 19 (26)	

- le date di consegna dei farmaci allo sperimentatore siano coerenti con le date delle visite in cui il farmaco viene somministrato
- sia tenuta contabilità delle unità farmaceutiche distribuite e rese
- sia documentata l'eventuale restituzione del farmaco al fornitore o la sua distruzione nel TMF
- siano disponibili i documenti di ricezione del farmaco presso il reparto
- le date di somministrazione/consegna dei farmaci allo sperimentatore siano coerenti con le date di firma del consenso e con le date delle visite riportate in CRF
- il registro dei farmaci sia completo permettendo la rintracciabilità
  - i consensi informati allo studio e sulla tutela della riservatezza devono essere disponibili in originale.

Il TO riferirà in CD dell'ispezione e sull'andamento, sulle attività intraprese e sull'esito della stessa.

Qualora vengano richieste emendamenti al protocollo, modifiche alle SOP o altro, sarà cura del TO implementare tali attività. Il TO ne darà comunicazione al CE e al Centro di riferimento.

Ogni documentazione prodotta va conservata nel TMF del centro, del CC e del Promotore.

### **11.7 Farmacovigilanza**

Per la Farmacovigilanza si rimanda alla SOP n. 11 *Farmacovigilanza per gli studio GITMO*.

### **11.8 Esami di laboratorio centralizzati**

Qualora il protocollo preveda la raccolta di campioni biologici da centralizzare, il TO in collaborazione con il PIN dello studio redigerà apposite SOP che specificheranno, in modo dettagliato e chiaro, la gestione dei campioni e dei risultati ottenuti.

Le SOP saranno predisposte prima dell'arruolamento del primo paziente e dovranno contenere:

- La procedura per la gestione dei campioni dal prelievo all'invio ai laboratori centrali
- La tempistica e la modalità di raccolta come indicata dal protocollo
- La descrizione di un eventuale primo trattamento svolgersi presso il Centro (es: centrifugazione)
- Le modalità e i tempi di conservazione del prodotto
- Le modalità e la tempistica di invio dei campioni ai Laboratori centrali
- Moduli da compilare
- La modalità per ricevere i risultati delle analisi.

È responsabilità del PI locale che le procedure siano eseguite correttamente.

Quando disponibili, i risultati degli esami devono essere controllati dal PI dello studio.

Prima dell'attivazione del Centro, il TO dovrà:

- Verificare che il Centro abbia il materiale necessario
- Identificare il personale che lavorerà con i campioni
- Verificare e documentare se la procedura si discosta dalla normale routine del Centro
- Verificare che la documentazione e le SOP per la gestione dei campioni biologici sia accessibile a tutto il personale coinvolto nello studio

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 20 (26)	

È necessario che l'acquisizione dei campioni venga condotta come stabilito nel protocollo e durante lo studio il TO dovrà verificare se sorgano difficoltà nel seguire le procedure e qualora vi siano deviazioni, esse devono essere documentate e motivate e, se sono tali da poter avere un impatto sui risultati, occorre informare il PI locale e il PIN.

I risultati delle analisi saranno sottoposti agli sperimentatori secondo tempistiche dettate dal protocollo e una copia dei risultati delle analisi dovrà essere allegata alla CRF.

### **11.9 Compilazione CRF**

Le CRF sono lo strumento con cui si raccolgono e si registrano tutte le informazioni richieste dal protocollo relativamente a ciascun partecipante allo studio e servono per perseguire gli obiettivi dello studio. I dati presenti in CRF, una volta inseriti in appositi database, costituiscono la base non solo per l'analisi statistica, ma anche per il Trial Report e le successive pubblicazioni.

Le CRF sono quindi attento oggetto d'esame nel corso di audit e ispezioni proprio per l'importanza che rivestono sia per la veridicità dei risultati dello studio ma anche per la tipologia sensibile dei dati che raccolgono.

Nella compilazione delle CRF gli sperimentatori dovranno seguire le seguenti regole generali:

- Compilare in modo chiaro e preciso, inserendo i dati corretti.
- Rispettare le tempistiche indicate da SOP studio-specifiche e comunque in accordo al protocollo di riferimento
- Stampare per eventuali audit.

Il TO, in collaborazione con il gestore delle e-CRF ed il PIN dello studio redigerà apposite SOP di compilazione in accordo al protocollo dello studio.

## **12. FLUSSO DI COMUNICAZIONI TRA IL PROMOTORE E I CENTRI**

### **12.1 Incontri periodici con gli Sperimentatori**

Sono numerosi gli eventi e le attività organizzate dal TO e dal GITMO per condividere con i Soci e i PI le attività relate agli studi clinici, le nuove proposte di studio e lo stato dell'arte di quelli in corso, in particolare:

- Il congresso nazionale annuale ha una sezione dedicata agli studi promossi dal GITMO
- La presentazione a Workshop, Eventi Scientifici, Corsi Educazionali di volta in volta individuati
- Eventi ad hoc, sia in modalità remota (via web) che in presenza, ai quali saranno invitati le figure coinvolte nello studio.

Durante questi incontri verranno presentati: stato dell'arte dello studio, emendamenti, problematiche emerse durante la gestione dello studio o dei monitoraggi, report di sicurezza, pubblicazioni e quanto di volta in volta si riterrà opportuno condividere con gli sperimentatori e sarà possibile avere un rapporto dialettico con gli sperimentatori che potranno presentare le loro istanze e loro problematiche al TO, al PIN e/o l'eventuale CRO coinvolta.

Tali incontri, in particolare quelli via web, andranno in parte a sopperire un monitoraggio locale dei centri partecipanti ma permetteranno costanti verifiche e confronti sullo studio.

Se durante la conduzione dello studio emergeranno problematiche locali, queste verranno discusse tra il Presidente, il TO ed il PIN per valutare eventuali monitoraggi in loco o misure da intraprendere ad hoc.

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 21 (26)	

## 12.2 Newsletter

Sempre nell'ottica di una puntuale e precisa comunicazione tra tutte le figure coinvolte nello studio, il TO, in collaborazione con il PIN e l'eventuale CRO, redigerà ed invierà a tutti i PIL delle newsletter periodiche.

La newsletter riporterà le seguenti informazioni, applicabili di volta in volta:

- Informazioni generali sullo studio
- Stato dell'arte dello studio (istruttorie, aperture Centri e pazienti arruolati)
- Problematiche emerse nella conduzione dello studio
- Obiettivi o step dello studio raggiunti
- Casi clinici e query dai Centri
- Richieste dal TO e/o PIN
- Report di Sicurezza
- Aggiornamenti piattaforma di raccolta dati
- Contatti
- Quanto necessario e di volta in volta condividere con i PI

La tempistica di invio viene programmata durante la conduzione dello studio.

## 12.3 Report di Sicurezza

Per gli studi interventistici il TO, in collaborazione con il PIN e l'eventuale CRO, redigerà un report di sicurezza sull'andamento dello studio che sarà condiviso con i Centri partecipanti, la tempistica e le modalità saranno indicate dal protocollo studio specifico.

Il documento andrà conservato nel TMF dei centri e del promotore.

## 13. OBBLIGHI VERSO IL COMITATO ETICO

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

- Pertinenza e la rilevanza della sperimentazione clinica e del disegno dello studio
- Rapporto rischio-beneficio
- Protocollo
- Idoneità dello sperimentatore e dei suoi collaboratori
- Dossier per lo sperimentatore
- Adeguatezza della struttura sanitaria
- Adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da comunicare al soggetto e la procedura di consenso informato
- Disposizioni previste in materia di risarcimento in caso di danni o decesso
- Compensi, i rimborsi o gli emolumenti di qualsiasi natura che vengono corrisposti a fronte dell'esecuzione dello studio
- Modalità di arruolamento del soggetto

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 22 (26)	

**Prima dell'avvio dello studio:** il TO deve ricevere il Parere Unico o il Parere Favorevole alla conduzione dello studio.

**Nel corso dello studio:** il TO deve comunicare al CE qualsiasi emendamento riguardante il protocollo e/o gli altri documenti relativi allo studio (Foglio informativo, modulo di consenso, IB, ecc.) e gli eventi avversi gravi e/o inattesi nonché le eventuali deviazioni maggiori dal protocollo che si verificano durante la conduzione dello studio. Il CE esprimerà un parere su tutti gli emendamenti sostanziali e prenderà atto degli emendamenti non sostanziali.

Lo sperimentatore deve comunicare al CE e al TO la data di arruolamento del primo paziente e trasmettere una relazione sullo stato di avanzamento dello studio almeno ogni 12 mesi.

**Al termine dello studio:** il TO informerà il CE e gli sperimentatori della conclusione dello studio o, se del caso, del suo mancato avvio.

Tutta la documentazione relativa agli scambi di corrispondenza con i CE deve essere conservata nel TMF.

#### 14. CHIUSURA DELLO STUDIO

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

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

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

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

La conclusione anticipata o la sospensione temporanea può essere decisa da:

- Promotore
- Sperimentatore
- AIFA, indipendentemente dal fatto che sia Autorità Competente
- Direttore generale o responsabile legale delle strutture sanitarie
- Istituto Superiore di Sanità (ISS) nei casi in cui esso sia Autorità Competente
- Comitato Etico

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

- Una non conformità, grave e/o persistente, al protocollo, alle SOP, alle GCP e/o alle disposizioni normative da parte di uno sperimentatore o di un centro
- Revoca dell'approvazione da parte del un CE
- Impossibilità, per qualsiasi ragione personale o professionale imprevista da parte dello sperimentatore, di procedere nella conduzione dello studio
- Variata tipologia dei soggetti afferenti al centro con conseguente mancanza di corrispondenza ai criteri di inclusione/esclusione stabiliti dal promotore.

La conclusione anticipata o la sospensione temporanea deve essere notificata al CE e all'Autorità Competente.

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 23 (26)	

Nel caso di sospensione temporanea, per poter riprendere la sperimentazione il TO farà richiesta al CE con un emendamento sostanziale, se invece la sperimentazione non viene ripresa comunicherà la chiusura definitiva del centro o dello studio.

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

- Non siano arruolati ulteriori pazienti
- Tutte le CRF dei pazienti arruolati siano comunque compilate per le parti applicabili
- Eventuale farmaco già consegnato ai pazienti sia restituito al PI
- I pazienti che hanno assunto i farmaci in studio ricevano un adeguato follow-up.

Alla chiusura dello studio il TO provvederà ad effettuare comunicazione ufficiale dello studio a tutti i PI, ai CE, alle Autorità Competenti dove saranno riportate le seguenti informazioni:

- Motivazione della chiusura
- Obblighi di conservazione dei documenti
- Accrual dello studio per Centro.

Se applicabile la chiusura dello studio sarà registrata sull'OsSC.

#### **14.1 Trial Report**

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

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

- Nome dello sponsor
- Dati identificativi dello studio e dei prodotti sperimentali utilizzati
- Elenco dei centri partecipanti e degli sperimentatori
- Disegno dello studio
- Obiettivi
- Pazienti arruolati
- Criteri di inclusione ed esclusione
- Trattamento
- Valutazioni di efficacia e sicurezza
- Analisi statistica
- Conclusioni.

Il report deve essere trasmesso a tutti i CE interessati.

#### **14.2 Archiviazione**

Il Regolamento Europeo 536/2014 sulle Sperimentazioni Cliniche riporta nelle premesse: "Per poter dimostrare la conformità al protocollo e al presente regolamento, il promotore e lo sperimentatore dovrebbero conservare un fascicolo permanente della sperimentazione clinica, contenente la documentazione necessaria ai fini di un'efficace vigilanza (monitoraggio da parte del promotore e ispezione da parte degli Stati membri). Il fascicolo permanente della sperimentazione clinica dovrebbe essere opportunamente archiviato ai fini della vigilanza successiva alla conclusione della sperimentazione clinica".

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 24 (26)	

Il TMF è quindi la raccolta dei documenti che permettono la conduzione e la gestione di uno studio clinico e che consentono di valutare l'integrità dei dati e la rispondenza della sperimentazione alle GCP.

Il promotore, tramite il TO, e ogni PT ha l'obbligo di allestire e mantenere il TMF in modo facilmente consultabile e accessibile, i documenti essenziali della sperimentazione per almeno venticinque anni dalla conclusione della sperimentazione stessa.

## 15. PUBBLICAZIONE DEI RISULTATI

Una volta terminato lo studio per la Pubblicazione dei risultati occorre far riferimento alla SOP GITMO *POLICY DI PUBBLICAZIONE* nella sua ultima versione.

## 16. AGGIORNAMENTO E ARCHIVIAZIONE SOP

### 16.1 Aggiornamento SOP

La SOP sarà revisionata ed eventualmente aggiornate in base a:

- Impossibilità di eseguire la Procedura descritta nella SOP o superamento della stessa
- Richiesta del CD/Presidente/Responsabile del TO
- Modifica della normativa
- Ogni due anni
- Quando necessario in base ad esigenze non prevedibili a priori.

### 16.2 Archiviazione Documenti

La SOP è archiviata in formato elettronico sul server di GITMO (dropbox).

La SOP è pubblicata sul sito GITMO in apposita area riservata ai Soci e nel libro GITMO.

I documenti sono conservati sotto la Responsabilità della Segretaria di Presidenza.

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Elia Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
--------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 25 (26)	

## APPENDICE A

### A.1 Documentazione minima del promotore

La documentazione del promotore deve essere conservata anche presso il CC.

	<i>Studio Interventistico</i>	<i>Studio Osservazionale</i>
Agreement firmati dai PI/Direttori PT	X	X
Protocollo versione approvata dal CEC/AIFA ed ogni successiva	X	X
Sinossi versione approvata dal CEC/AIFA ed ogni successiva	X	X
Lettere di intenti	X	X
Elenco Centri partecipanti	X	X
Elenco documenti inviati per l'approvazione al CE	X	X
CRFs cartacee o elenco variabili	X	X
Foglio Informativo e consenso/assenso allo studio	X	X
Informativa e consenso sulla tutela della riservatezza	X	X
Lettera per il medico di medicina generale/pediatra	X	X
Dichiarazione carattere no profit dello studio	X	X
Dichiarazione studio osservazionale		X
Dichiarazione assenza di conflitto di interessi del Presidente GITMO	X	X
Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi del PIN	X	X
Richiesta esoneri del pagamento del CE	X	X
Lista Documentale 1A e 1B (se applicabile)	X	
Numero Eudract	X	
Polizza Assicurativa	X	
CV Presidente GITMO e PIN	X	X
Schede tecniche dei farmaci o Investigator Brochure	X	Se applicabile
Etichette Farmaci sperimentali	X	
SOP studio-specifiche	X	
Richiesta ad AIFA di valutazione studio	X	
Pagina EUDRACT	X	
App. 5 CTA Form	X	
Bozza di convenzioni con centri	X	X
Parere Autorità Competente ISS	Se applicabile	
Curriculum vitae PI/Direttore Laboratori, Presidente GITMO, co-PI	X	X
Parere Unico	X	X
Autorizzazione AIFA	X	

### A.2 Documentazione minima del Centro partecipante e CC

	<i>Studio Interventistico</i>	<i>Studio Osservazionale</i>
Agreement firmato dai PII/Direttore	X	X
Protocollo versione approvata dal CEC/AIFA ed ogni successiva	X	X
Sinossi versione approvata dal CEC/AIFA ed ogni successiva	X	X
Lettera di intenti	X	X
Elenco Centri partecipanti	X	X
Elenco documenti inviati per l'approvazione al CE	X	X
CRFs cartacee o elenco variabili da raccogliere	X	X

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------

	<b>GITMO</b>	PROCEDURA OPERATIVA STANDARD	<b>SOP n.02</b>		
<b>Trial Office GITMO</b>	<b>Progettazione e conduzione studi GITMO</b>	Revisione n. 5	Data 5 aprile 2023	Pagina 26 (26)	

Foglio informativo e consenso/assenso allo studio	X	X
Informativa e consenso sulla tutela della riservatezza	X	X
Lettera per il medico di medicina generale/pediatra	X	X
Dichiarazione carattere no profit dello studio	X	X
Dichiarazione studio osservazionale		X
Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi del Presidente GITMO	X	X
Dichiarazione di assenza di conflitto di interessi del PIN	X	X
Richiesta esoneri del pagamento del CE	X	X
Lista Documentale 1A e 1B (se applicabile)	X	
Numero Eudract	X	
Polizza Assicurativa/rinnovi	X	
CV Presidente GITMO e PIN	X	X
Schede tecniche dei farmaci o Investigator Brochure	X	Se applicabile
Etichette farmaci sperimentali	X	
Pagina EUDRACT	X	
App. 5 CTA Form	X	
Convenzione con il GITMO	X	Se applicabile
Parere Autorità Competente ISS	Se applicabile	
CV di tutti gli Investigatori	X	X
Parere Unico	X	X
Parere Favorevole	X	X
Autorizzazione AIFA	X	
Delibera Aziendale	X	X
Range dei Valori di Laboratori di analisi compilati, datati e firmati a cura del direttore del laboratorio	X	
Certificati di qualità dei laboratori di analisi compilati, datati e firmati	X	
Screening LOG compilato ed aggiornato (ove applicabile)	X	
Pazienti LOG compilato ed aggiornato (ove applicabile)	X	
Contabilità farmaco compilato	X	
Lettera di comunicazione dal PIL al CE dell'arruolamento del primo paziente (ove applicabile)	X	X
Comunicazione dal PIL al CE locale di SAE nei pazienti arruolati presso il centro	X	
CRF cartacee compilate (eventualmente stampate dalla piattaforma online) e firmate dal PIL	X	X
Notifiche di SAE e SUSAR	X	
Informative e consensi/assensi allo studio firmati dai pazienti	X	X
Informative e consensi/assensi per riservatezza allo studio firmati dai pazienti	X	X
Comunicazioni con il Promotore/CRO	X	
Newsletters dello studio	X	X
SOP studio specifiche	X	Se applicabile
Report di sicurezza	X	Se applicabile
Report di monitoraggio	X	
Documentazione relativa ad eventuali ispezioni	X	
Comunicazione di chiusura studio	X	X

Questo documento è riservato. Se stampato o scaricato, questo documento non è controllato. Solo per uso immediato; distruggere dopo l'uso.

Redatto Eliana Degrandi	Controllato Massimo Martino	Approvato Fabio Ciceri	Data Approvazione 5 aprile 2023
----------------------------	--------------------------------	---------------------------	------------------------------------