

Procedura Operativa Standard

Protocollo ed emendamenti

Procedura n. : CLI01

Versione: 3

	Nome	Ruolo	Data	Firma
Autore	G. Latteri	Quality Assurance Manager FROM – E.T.S.		
Rivisto da	F. Fenili	Project Manager FROM – E.T.S.		
Rivisto da	M. Fumarola	Coordinatore Clinical Operations FROM – E.T.S.		
Approvato da	E. Sfreddo	Direttore Operativo FROM – E.T.S.		
Approvato da	A. Gavazzi	Direttore Medico Fase I FROM – E.T.S.		
Approvato da	F. Pezzoli	Direttore Sanitario ASST-PG23		

INDICE

1.	ABBREVIAZIONI.....	3
2.	SCOPO.....	3
3.	CAMPO DI APPLICAZIONE.....	3
4.	RESPONSABILITA'.....	3
5.	PROCEDURE.....	4
5.1	Preparazione della sinossi	4
5.2	Codice del protocollo/emendamento	5
5.3	Versione del protocollo	5
5.4	Preparazione del Protocollo/Emendamento.....	5
5.5	Sviluppo del protocollo/emendamento	6
5.6	Approvazione del protocollo/emendamento.....	6
5.7	Implementazione del Protocollo/Emendamento.....	7
5.8	Archiviazione	7
5.9	Registrazione dello studio nel database pubblico	7
6.	BIBLIOGRAFIA	7
7.	MODELLI/TEMPLATE	8
8.	CRONOLOGIA VERSIONI	8

1. ABBREVIAZIONI

AC:	Autorità Competente
ASST-PG23:	Azienda Socio-Sanitaria Territoriale - Papa Giovanni XXIII
CE:	Comitato Etico
CTS:	Comitato Tecnico Scientifico
DM:	Data Manager
FROM – E.T.S.:	FROM-Fondazione per la Ricerca Ospedale di Bergamo – Ente del Terzo Settore
GCP:	Good Clinical Practice
ICH:	International Council of Harmonization
ISF:	Investigator's Site File
PI:	Principal Investigator
PM:	Project Manager
POS:	Procedura Operativa Standard
QAM:	Quality Assurance Manager
TMF:	Trial Master File
SC:	Struttura Complessa

2. SCOPO

La presente procedura descrive il processo di sviluppo ed approvazione del protocollo e degli emendamenti al protocollo.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente POS si applica agli studi clinici di fase I, agli studi clinici promossi o supportati da FROM – E.T.S

La presente POS deve essere seguita da tutto lo staff FROM – E.T.S. e ASST-PG23 dipendente o consulente coinvolto nello sviluppo, revisione ed approvazione di un protocollo/emendamento di studio clinico.

4. RESPONSABILITA'

Principal Investigator (PI) del Centro Coordinatore

- Proporre uno studio clinico.
- Redigere la sinossi, il protocollo ed eventuali emendamenti al protocollo.
- Tenere in considerazione i commenti sottomessi dai revisori e discutere/risolvere ogni problematica.

- Definire se un emendamento è sostanziale o no, in accordo alla normativa applicabile.
- Firmare per approvazione il protocollo/emendamento.

Esperti/Collaboratori (Statistico; Staff di laboratorio)

- Fornire input per lo sviluppo della sinossi in accordo alla propria competenza.
- Preparare la bozza delle sezioni del protocollo/emendamento di propria competenza.

Project Manager (PM)

- Collaborare con il PI del Centro Coordinatore per la stesura del protocollo/emendamento.
- Coordinare lo sviluppo, la revisione e l'approvazione del protocollo/emendamento.

Project Manager (PM)/Data Manager (DM)

- Richiedere il numero EudraCT per lo studio.
- Archiviare tutte le versioni dei protocolli/emendamenti sottomessi al CE e all'AC e la corrispondenza/documenti rilevanti nei Trial File.

SC Ricerca Clinica, Sviluppo e Innovazione (applicabile per gli studi di Fase I)

- Richiedere al Direttore Medico di Fase I di confermare, per ciascun nuovo studio di Fase I, la conformità dell'Unità di Fase I coinvolta ai requisiti della Determina AIFA n.809/2015.

5. PROCEDURE

Gli studi clinici devono essere scientificamente validi e devono essere descritti in un protocollo chiaro e dettagliato, in conformità agli elementi minimi descritti dalle ICH-GCP – Capitolo 6.

Un protocollo è un documento che descrive l'obiettivo, la progettazione, la metodologia, le considerazioni statistiche e l'organizzazione di uno studio. Il protocollo solitamente fornisce anche le informazioni di base e il rationale di uno studio clinico, che possono essere anche contenuti in altri documenti a cui fa riferimento il protocollo. Nella presente linea guida, il termine protocollo indica sia il protocollo che i suoi emendamenti.

Un emendamento al protocollo è una descrizione scritta di una o più modifiche apportate ad un protocollo, o un chiarimento formale allo stesso.

5.1 Preparazione della sinossi

Il PI del Centro Coordinatore e che desidera condurre uno studio clinico prepara una bozza di sinossi di studio, in accordo al modello di sinossi (**Sinossi dello studio clinico; T.CLI01.01/3**).

La sinossi contiene le informazioni principali di uno studio, che sono maggiormente dettagliate durante la stesura del protocollo di studio. La sinossi deve essere preparata in collaborazione con lo statistico ed esperti scientifici rilevanti; il coinvolgimento dello statistico per il calcolo della dimensione campionaria, l'identificazione degli endpoint di studio e l'analisi statistica che deve essere eseguita è obbligatorio in questa fase.

La sinossi è scritta in lingua italiana come documento separato per fini regolatori locali, mentre è scritta in lingua inglese come parte integrante del protocollo.

5.2 Codice del protocollo/emendamento

5.2.1 Codice del protocollo

Il PM/DM è informato riguardo l'approvazione del nuovo studio; successivamente, assegna il codice del protocollo.

Il codice del protocollo è assegnato in accordo alle regole seguenti:

<FROM> - <I o O> -< acronimo dello studio>- <anno in corso

dove: "I" indica studi interventistici e "O" indica gli studi osservazionali.

Il codice del protocollo per gli studi promossi da ASST-PG23 è stabilito dal PI coordinatore coinvolto.

Il PM/DM è inoltre responsabile di richiedere il numero EudraCT nel database degli studi clinici europeo.

Il codice del protocollo deve essere riportato su ogni pagina del protocollo, insieme al numero di versione ed alla data di rilascio.

5.2.2 Codice dell'emendamento

Gli emendamenti al protocollo sottomessi al CE e/o all'AC sono identificati da un numero progressivo relativo allo studio (per esempio N. 1P, N. 2P, dove "P" indica "protocollo") e la data di rilascio corrispondente.

Il frontespizio di ogni protocollo emendato deve includere l'elenco di tutti gli emendamenti (numero progressivo, data di rilascio e l'indicazione "emendamento sostanziale" o "emendamento non sostanziale").

5.3 Versione del protocollo

Le versioni finali dei protocolli sottomessi al CE e all'AC sono identificate da un numero di versione intero e dalla data di rilascio:

Esempio: v1.00 (dd.mm.yyyy)

Le versioni draft dei protocolli sono identificate da un incremento della cifra decimale del numero di versione e dalla data di rilascio:

Esempio:

V0.01 (dd.mm.yyyy) è il primo draft di un protocollo mai sottomesso al CE e/o all'AC.

V1.01 (dd.mm.yyyy) è il primo draft emendato del protocollo V1.00, già sottomesso al CE e/o all'AC. Quando il documento è pronto per la sottomissione regolatoria, il numero di versione V2.00 è assegnato, in modo da facilitare il rilevamento delle versioni e dei protocolli ufficiali.

5.4 Preparazione del Protocollo/Emendamento

5.4.1 Preparazione del protocollo

Il PI del Centro Coordinatore, in collaborazione con il PM (se applicabile), coordina lo sviluppo del protocollo con il contributo dello statistico e di altri specialisti competenti nel campo dello studio clinico.

Il protocollo è scritto partendo dalle informazioni presenti nella sinossi, in accordo al modello di protocollo **Template (Protocol Template for Phase I Trial-T.CLI01.02/3; Protocol Template for Phase II-III Trial-T.CLI01.03/3; Protocol Template for Observational Trial-T.CLI01.04/3)**. Deviazioni dal template del protocollo devono essere indicate come “non applicabile”.

Il protocollo è scritto in lingua inglese.

5.4.2 Preparazione dell'emendamento

Qualsiasi cambiamento nel contenuto di un protocollo firmato richiede un emendamento al protocollo. In accordo alla sua natura, può essere rilasciato un emendamento sostanziale o non-sostanziale.

Un emendamento al protocollo è considerato “sostanziale” quando ha un impatto significativo sull’etica, la sicurezza, aspetti scientifici o logistici maggiori, o introduce modifiche amministrative rilevanti, o rappresenta un cambiamento nella gestione/conduzione dello studio e sulla qualità del prodotto in studio.

Un emendamento “non-sostanziale” è relativo a cambiamenti logistici o amministrativi.

Il PI del Centro Coordinatore, in collaborazione con il PM (se applicabile), deve:

- Stabilire se un emendamento è sostanziale o no, in accordo alla normativa applicabile;
- Includere le modifiche rilevanti nella nuova versione del protocollo;
- Emettere il documento **Riassunto di un emendamento a uno studio clinico (T.CLI01.05/3)** che deve essere incluso nella Clinical Trial Application per l’Italia.

Il protocollo è emendato come versione in track-changes. Questa versione è gestita (emessa, archiviata e sottomessa al CE e all’AC) insieme alla versione “clean”. Questo serve a facilitare la comprensione e l’implementazione dei cambiamenti al protocollo.

È responsabilità del PI del Centro Coordinatore e del PM (se applicabile) assicurarsi che tutti i documenti impattati dall’emendamento al protocollo siano aggiornati adeguatamente.

5.5 Sviluppo del protocollo/emendamento

Sezioni specifiche del protocollo/emendamento devono essere scritte dagli specialisti rilevanti (Statistico, staff di Laboratorio) ed inclusi nel documento dal PI del Centro Coordinatore o dal PM.

Il ciclo di revisione è concluso quando il protocollo/emendamento è completo in ogni sua parte e tutti i commenti sono stati risolti.

A questo punto, il PI del Centro Coordinatore o il PM rivede la versione finale draft per assicurarne la completezza, la consistenza interna e l’accuratezza formale.

La revisione del protocollo/emendamento è documentata attraverso la raccolta della corrispondenza tra l’autore e i revisori.

5.6 Approvazione del protocollo/emendamento

Il protocollo/emendamento è firmato per approvazione dal PI del Centro Coordinatore.

Il PI di ogni centro sperimentale coinvolto (se presente) deve firmare il protocollo/emendamento prima dell’implementazione dello studio presso il proprio centro.

5.7 Implementazione del Protocollo/Emendamento

Per ogni studio di Fase I condotto presso ASST-PG23, la SC Ricerca Clinica, Sviluppo e Innovazione richiede al Direttore Medico di Fase I di confermare la conformità dell'Unità di Fase I coinvolta ai requisiti della Determina AIFA n. 809/2015. Questo processo è descritto nella *Linea-guida per il percorso di adeguamento di una Unità Operativa alla Determina n.809/2015 per la conduzione di studi clinici di Fase I*.

Il protocollo e gli emendamenti sostanziali possono essere implementati solo dopo l'autorizzazione da parte del CE e dell'AC in accordo alla normativa locale.

L'unica eccezione per deviare da un protocollo è concessa nel caso di misure urgenti da adottare senza ritardo per eliminare un pericolo imminente per i soggetti partecipanti allo studio.

Il PI del Centro Coordinatore deve assicurarsi che tutti i PI coinvolti nello studio siano adeguatamente informati riguardo gli emendamenti al protocollo. Ogni PI è responsabile di divulgare tali informazioni a tutto il proprio staff coinvolto nello studio.

Se necessario, è eseguito un training sull'emendamento allo staff del centro, per assicurare la piena comprensione dei cambiamenti introdotti.

Emendamenti non-sostanziali non devono essere approvati dal CE e dall'AC. Pertanto, possono essere implementati immediatamente.

5.8 Archiviazione

Tutte le versioni dei protocolli/emendamenti sottomesse al CE e all'AC sono archiviati nel TMF dal responsabile PM/DM insieme alle pagine con le firme originali. Le versioni in track-changes e la corrispondenza a supporto del processo di revisione/approvazione del protocollo/emendamento sono archiviate nel TMF.

Riguardo i centri sperimentali, tutte le versioni del protocollo/emendamento sottomesse al CE e all'AC sono archiviate nell'ISF insieme alle pagine di firma. Una copia del protocollo/emendamento firmata dal PI è inoltrata al PM/DM o al PI del Centro Coordinatore per l'archiviazione nel TMF.

5.9 Registrazione dello studio nel database pubblico

Il PM o il PI del Centro Coordinatore sono responsabili di registrare le informazioni richieste relative allo studio nel database www.clinicaltrials.gov dopo l'approvazione dello studio dal CE e di aggiornare tali informazioni durante la conduzione dello studio fino alla finalizzazione del Clinical Study Report.

6. BIBLIOGRAFIA

- Ministero della Salute: D.M. 15/07/97 Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di Buona Pratica Clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali.
- Guideline for good clinical practice E6(R2) (CPMP/ICH/135/95).
- ICH Harmonised Tripartite Guideline, Guideline for General Considerations for Clinical Trials E8, 1997 (under review).
- Decreto 21 dicembre 2007 - Indicazioni per la presentazione all'Autorità Competente della domanda di autorizzazione alla sperimentazione clinica di un medicinale per uso umano, per la comunicazione di modifiche sostanziali, per la dichiarazione di conclusione della sperimentazione e per la richiesta di parere al Comitato etico.

- Determinazione 20 marzo 2008 – Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci.
- European Commission (2010/c 82/01) – detailed guidance on the request to the competent authorities for authorization of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (CT-1).
- Determina n.809/2015 June 19th, 2015 inerente i requisiti necessari per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di fase I di cui all'art.1 del decreto del Presidente della Repubblica 21 settembre 2001, n.439 e di cui all'art.31, comma 3 del decreto legislativo 6 novembre 2007, n.200.
- Decreto Legislativo 14 maggio 2019, n. 52 Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3.
- Decreto Ministeriale 30 novembre 2021 Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52. (22A01189).
- Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first in human clinical trials with investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/28367/07).
- REGOLAMENTO (UE) N. 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE.

7. MODELLI/TEMPLATE

- T.CLI01.01/3: Sinossi dello studio clinico
- T.CLI01.02/3: Protocol Template for Phase I Trial
- T.CLI01.03/3: Protocol Template for Phase II-III Trial
- T.CLI01.04/3: Protocol Template for observational Trial
- T.CLI01.05/3: Riassunto di un emendamento a uno studio clinico

8. CRONOLOGIA VERSIONI

Versione	Data	Cambiamenti introdotti
1	30 set 2016	Procedura iniziale.

Versione	Data	Cambiamenti introdotti
2	15 dic 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusionione del Template del Protocollo per gli studi osservazionali. • Il Template di Emendamento al Protocollo è sostituito dal template proposto da AIFA (Riassunto dell'emendamento). • Riferimento al documento <i>Linea-guida per il percorso di adeguamento di una Unità Operativa alla Determina n.809/2015 per la conduzione di studi clinici di Fase I</i>. • Rimozione della sezione "Protocol Deviation" inclusa nella POS <i>Deviazioni critiche alle GCP, al protocollo/emendamenti e perdita dei requisiti minimi precedentemente auto-certificati</i>.
3	17 mag 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Traduzione del documento da inglese a italiano. • Aggiornamento logo FROM – E.T.S. • Aggiornamento logo Ospedale Papa Giovanni XXIII. • Aggiornamento paragrafo §1. • Aggiornamento paragrafo §3. • Rimozione del paragrafo §5.2 "Approvazione dello studio da parte del Direttore Scientifico". • Rimozione del paragrafo §5.7 "Revisione da una parte esterna (se applicabile)". • Aggiornamento paragrafo §6.